





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین

پایان نامه

جهت دریافت درجه تخصصی پزشکی در

زنان و زایمان

بررسی اثر ملاتونین بر میزان خونریزی بعد از زایمان واژینال

استاد راهنما: سرکار خانم دکتر عزت السادات حاج سیدجوادی

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر آمنه باریکانی

استاد مشاور: سرکار خانم دکتر مرضیه بیگم خضری

نگارش: دکتر ماحور کمالی

سال تحصیلی ۹۳-۱۳۹۲

شماره ثبت: ۳۷۱

خلاصه فارسی :

پیش زمینه و هدف : کنترل خونریزی بعد از زایمان و داشتن حداقل خونریزی بعد از زایمان از اولویت های بهداشتی رشته زنان می باشد. مطالعات اخیر اثرات سینرژیک گیرنده ملاتونین با گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی در ایجاد انقباضات شبانه رحمی را نشان میدهد . هدف این مطالعه تأثیر ملاتونین بر کاهش میزان خونریزی بعد از زایمان و اثینال در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور میباشد. روش اجرا : این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور در سال ۹۳-۹۲ در بیمارستان کوثر قزوین روی ۱۵۶ نفر از خانم های حامله ترم انجام شد. نهایتاً ۱۴۰ زن حامله حائز شرایط ورود به مطالعه به دو گروه ۷۰ نفری ملاتونین و پلاسبو تقسیم شدند. مشخصات دموگرافیک بیمار شامل سن، سن بارداری، ضربان قلب و فشار خون همچنین هموگلوبین و هماتوکریت قبل زایمان اندازه گیری و در پرسش نامه ثبت شد. ۳ دوز ملاتونین توسط همکار اتاق زایمان، ۶mg در دیلاتاسیون ۷CM و ۳mg بعد خروج جنین و ۳mg یک ساعت بعد زایمان به صورت زیر زبانی داده شد. در گروه شاهد نیز به همین ترتیب پلاسبو داده شد. بعد از خروج جنین، ۲۰ واحد اکسی توسین داخل سرم پس از کلامپ بند ناف در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون شد. زمان خروج جفت و همچنین آپگار دقیقه ۱ و ۵ توسط عامل زایمان چک شد و در پرسش نامه ثبت گردید ۲۴ ساعت بعد از زایمان نیز هموگلوبین، هماتوکریت، فشارخون، ضربان قلب مجدد چک شد و در پرسشنامه ثبت شد. داده ها در نرم افزار spss ویراست ۲۲ با استفاده از آزمون t-test مورد آنالیز مقایسه ای قرار گرفت .

یافته ها : تغییرات فشار سیتولیک خون شامل فشار ابتدایی منهای فشار انتهایی سیستول بود. تغییرات فشار سیتولیک در گروه ملاتونین $8/4 \pm 4/1$ میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو $6/67 \pm 7$ میلی متر جیوه بود. به عبارتی کاهش فشار سیتولیک در گروه ملاتونین کم بود ($P = 0/028$). میانگین هموگلوبین در گروه

ملاتونین بعد از عمل زایمان مقایسه تغییرات هموگلوبین در گروه ملاتونین 11.27 ± 0.91 (g/dl) و در گروه کنترل 11.1 ± 1.6 (g/dl) که این اختلاف از نظر آماری /معنی دار بود ($P=0.05$). مقایسه تغییرات هماتوکریت در گروه ملاتونین 35.9 ± 2.89 % و در گروه پلاسبو 31.9 ± 0.29 % بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.001$). مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک در گروه ملاتونین 81.4 ± 4.24 میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو 76.4 ± 4.7 میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.02$). تغییرات فشار خون دیاستولیک در گروه ملاتونین 57.14 ± 2.7 میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو 53.75 ± 3.75 میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0.02$). مقایسه تغییرات ضربان قلب در گروه ملاتونین 68.1 ± 2.4 bpm بود و در گروه پلاسبو 51.5 ± 3.44 bpm بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$).

نتیجه گیری : ملاتونین دارای اثرات کاهنده بر خونریزی بعد از زایمان واژینال نسبت به پلاسبو می باشد.

کلمات کلیدی : ملاتونین - میزان خونریزی - زایمان واژینال

تقدیم بہ

بیمارانی

کہ طب را بر بالینشان آموختم

باشد تا

مرہمی بر رنج ہایشان باشم

فهرست.....	۶
فصل اول : بیان مساله.....	۹
اهداف و فرضیات (<i>OBJECTIVE & HYPOTHESIS</i>).....	۱۲
الف-اهداف اصلی طرح (<i>General Objectives</i>).....	۱۲
تعیین تاثیر ملاتونین بر میزان خونریزی بعد از زایمان واژینال در دو گروه شاهد ومداخله.....	۱۲
ب-اهداف فرعی طرح (<i>Specific Objectives</i>).....	۱۲
ج-اهداف کاربردی (<i>Applied Objectives</i>).....	۱۳
د-فرضیه ها (<i>Hypothesis</i>) یا سؤال های پژوهش:.....	۱۳
فصل دوم : بررسی متون.....	۱۵
فصل سوم :روش اجرا.....	۱۹
روش اجرا وطراحی تحقیق (<i>Summary of Methodology & Research Design</i>).....	۱۹
نوع مطالعه.....	۱۹
معیارهای ورود به مطالعه:.....	۲۰
معیارهای خروج از مطالعه:.....	۲۱

حجم نمونه (Sample size).....	۲۲
روش جمع آوری و تجزیه تحلیل داده ها.....	۲۲
ملاحظات اخلاقی:.....	۲۳
محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها:.....	۲۳
فصل چهارم :یافته ها.....	۲۷
جدول ۱-۴- جدول مقایسه میانگین و خطای استاندارد دو گروه دو گروه در جمعیت مورد مطالعه	۳۱
جدول ۲-۴- مقایسه متغیر های مورد مطالعه.....	۳۳
فصل پنجم :بحث.....	۳۴
منابع:.....	۴۱
ABSTRACT :Efficacy of melatonin on blood loss after vaginal delivery ..	۴۷
مقاله.....	۴۸
چکیده	

فصل اول :

بیان مساله

فصل اول : بیان مساله

کنترل خونریزی بعد از زایمان و داشتن حداقل خونریزی بعد از زایمان از اولویت های بهداشتی رشته زنان می باشد .مرگ ناشی از خونریزی همچنان از علل اصلی مرگ مادران است و تقریباً نیمی از تمام مرگ های بعد زایمان کشور های در حال توسعه به علت خونریزی می باشد. شایع ترین علت خونریزی بعد از زایمان آتونی رحم است که به دلیل انقباض رحمی ناکافی بعد از زایمان ایجاد می شود. ریسک فاکتورهای آن شامل زایمان طول کشیده، رحم متسع (ماکروزومی، چند قلویی)، کوریوآمیونیوتیت و مولتی پارите، تجویز داروهای شل کننده رحم (هوشبرهای هالورژنه، آگونیست بتاسمپاتومیتتیک و سولفات

منیزیم) می باشد. برای درمان آن؛ اکسی توسین، آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ مثل Carboprost Trome Thamine، مشتقات ارگوت، سوچورهای کمپرسیو جراحی و سزارین هیستریکتومی در موارد شدید به کار می رود. می توان از عوارض مشتقات ارگوت به ، هیپرتانسیون و از عوارض

Carboprost به تهوع و استفراغ و برونکونستریکشن، اشاره کرد. (۱)

اکسی توسین به صورت روتین توسط متخصصین زنان برای جلوگیری و درمان خونریزی بعد از زایمان به علت آتونی رحم در طول زایمان به کار می‌رود (۱) تجویز مقادیر زیاد اکسی توسین می‌تواند عوارض قلبی عروقی شدید مثل هیپوتانسیون به علت وازودیلاسیون ایجاد کند. (۱) داروی روتین دیگر که برای کنترل خونریزی بعد از زایمان تجویز می‌شود متیل ارگونووین است که در بیماران با هیپرتانسیون محدودیت تجویز دارد.

ملاتونین (n استیل ۵ متوکسی تریپتامین) یک متوکسی انیدول است که از تریپتوفان ساخته شده و تقریباً به طور کامل توسط هیپوفیز ترشح می‌شود. این هورمون یکی ریتم ترشحی شبانه روزی دارد که توسط هسته های سوپرا کپسماتیک هیپوتالاموسی تحریک می‌شود. در پستانداران این هورمون تقریباً در تمام بافت‌ها موجود است (با یا بدون گیرنده) ملاتونین به عنوان هورمون رشد و آنتی اکسیدان عمل می‌کند. (۲)

یافته ها پیشنهاد می‌کند که ملاتونین بصورت سینرژیک با اکسی توسین انقباض شبانه رحم ترم را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد ارتباط ملاتونین و اکسی توسین جهت هماهنگی انقباض قوی در حامله ترم لازم باشد. (۲) ملاتونین اثراتی مثل تنظیم ریتم شبانه‌روزی، آرامبخشی، ضد دردی و ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد که انتخاب آن را به عنوان پیش دارو جذاب می‌کند. (۳)

ملاتونین عوارض جانبی خفیفی مثل خواب آلودگی، سردرد، مشکل گوارشی، راش و بی‌خوابی دارد. (۳) با توجه به اینکه زایمان عمدتاً در ساعات شب تا صبح با پیک شروع بین اواسط شب تا ساعت ۵ صبح اتفاق می‌افتد. ملاتونین نیز در طول فاز شبانه از سیکل شبانه روزی عمل می‌کند و سبب افزایش بیان پروتئین‌هایی می‌شود که در همکاری با انقباض میومتر هستند. مطالعات یافته های جالبی در مورد شباهت بین تنظیم کننده ملاتونین و تنظیم کننده اکسی توسین و گیرنده اکسی توسین نشان می‌دهد (۴)

مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ملاتونین بصورت سینرژیک با اکسی توسین انقباض شبانه رحم حامله ترم را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد ترشح ملاتونین و اکسی توسین جهت انقباض در رحم حامله

ترم لازم باشد. ملاتونین اثراتی مثل تنظیم ریتم خواب شبانه روزی، آرامبخشی، ضد دردی و ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد.

مطالعات در مورد حفاظت مغزی نوزادان نشان می دهد که ملاتونین مانع از ظهور آسیب پری و نتریکولر ماده سفید مغز نمی شود ، اما با رشد مجدد اکسون ترمیم ضایعه را بهبود می بخشد . مطالعات نشان می دهد که ملاتونین با فراهم کردن ترمیم بافتی ماده سفید مغز ، ممکن است با بهبود قابلیت یادگیری همراه باشد .

(۵)

با توجه به محدودیت در دریافت پیش دارو بعثت اثرات نامطلوب بر جنین و آپگار نوزاد انتخاب یک پیش داروی سالم از اهمیت فراوانی برخوردار است. ملاتونین با توجه به اثرات مفید (۶) و عوارض جانبی کم (۶) در تحقیقات مختلفی به عنوان پیش دارو برای کنترل درد و اضطراب به کار رفته است. که در این مطالعات نتایج مختلفی از تأثیر مثبت تا عدم تأثیر بر کنترل درد و اضطراب قبل و بعد از عمل، به دست آمده است. (۷)(۸)(۹) تأثیر مثبت ملاتونین بر زایمان طبیعی و اثرات مثبت بر عملکرد جنین (۱۰) و ایمن بودن در نوزاد (۱۱) به اثبات رسیده است. همچنین اثرات سینرژیک گیرنده ملاتونین با گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی در ایجاد انقباضات شبانه رحمی در طول زایمان تأیید شده است. با توجه به اینکه کنترل خونریزی بعد از زایمان و داشتن حداقل خونریزی از اولویت های متخصص زنان می باشد. (۱) و (۲)

این فرضیه به وجود آمده است که تجویز ملاتونین می تواند به علت سینرژیک بودن با گیرنده اکسی توسین در کاهش خونریزی مؤثر باشد و نیز اثرات ضد درد و ضد اضطراب ملاتونین می تواند آن را به عنوان یک پیش دارو برای زنان حامله کاندید زایمان معرفی می کند . با توجه به اینکه از سایر دارو های کاهنده خونریزی بعد از زایمان ، نمی توان در مراحل زایمان استفاده کرد، انتخاب یک داروی سالم از اهمیت فراوانی برخوردار است. همچنین اثرات سینرژیک ملاتونین با اکسی توسین در محیط آزمایشگاهی در ایجاد انقباضات رحمی تأیید شده است. با توجه به اثرات سینرژیکی ملاتونین با اکسی توسین در انقباضات رحمی

به نظر می رسد تجویز ملاتونین با کمک به انقباضات رحمی، بتواند در کاهش خونریزی بعد از زایمان موثر باشد با توجه به شیوع آنمی در خانمهای حامله، کاهش مقدار خونریزی حتی اگر اندک هم باشد از اهمیت ویژه برخوردار است. با این پیش فرض انجام این مطالعه با هدف بررسی حاضر، تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده نسبت به گروه کنترل می باشد.

اهداف و فرضیات (*OBJECTIVE & HYPOTHESIS*)

الف-اهداف اصلی طرح (*General Objectives*)

تعیین تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی بعد از زایمان واژینال در دو گروه شاهد و مداخله.

ب-اهداف فرعی طرح (*Specific Objectives*)

- ۱- تعیین اثر ملاتونین بر تغییرات همودینامیک (*HR, BP*) در دو گروه شاهد، مداخله.
- ۲- مقایسه هموگلوبین و هماتوکریت ۲۴ ساعت بعد از زایمان در دو گروه شاهد، مداخله
- ۳- تعیین تغییرات همودینامیک (*HR, BP*) در دو گروه شاهد، مداخله.
- ۴- مقایسه تغییرات همودینامیک (*HR, BP*) در دو گروه شاهد، مداخله.
- ۵- تعیین میزان اکسی توسین انفوزیون شده پس از کلامپ بندناف در دو گروه شاهد، مداخله.
- ۶- مقایسه میزان اکسی توسین انفوزیون شده پس از کلامپ بندناف در دو گروه شاهد، مداخله
- ۷- تعیین زمان خروج جفت در دو گروه شاهد و مداخله

۸- مقایسه زمان خروج جفت در دو گروه شاهد و مداخله

۹- تعیین اپگار دقیقه ۱ و ۵ در دو گروه شاهد ، مداخله .

۱۰-مقایسه اپگار دقیقه ۱ و ۵ در دو گروه شاهد ، مداخله

ج-اهداف کاربردی (*Applied Objectives*)

- استفاده از ملاتونین در کاهش خونریزی بعد زایمان واژینال

د-فرضیه ها (*Hypothesis*) یا سؤال های پژوهش:

۱- هموگلوبین وهماتوکریت ۲۴ ساعت بعد از زایمان در دو گروه شاهد ، مداخله و متفاوت است.

۲- تغییرات همودینامیک (HR,BP) در دو گروه شاهد ، مداخله متفاوت است.

۳- میزان اکسی توسین انفوزیون شده پس از کلامپ بندناف در دو گروه شاهد، مداخله متفاوت است.

۴- زمان خروج جفت در دو گروه شاهد، مداخله متفاوت است.

۵- اپگار دقیقه ۱ و ۵ در دو گروه شاهد، مداخله متفاوت است.

فصل دوم :

بررسی متون

فصل دوم : بررسی متون

مطالعه انجام شده یک مطالعه پایلوت است ولی یافته های آن به طور غیرمستقیم توسط مطالعه ای که sharkey(12) انجام داده تایید شده است .

Nakamura و همکاران (43) مطالعه ای در سال ۲۰۰۱ به روش کوهورت بر روی ۷۹ خانم با حاملگی نرمال انجام دادند که در آن دو نمونه خون در ساعت ۱۴:۰۰ (در طول روز) و ساعت ۲:۰۰ (شبانه) در هفته ۳۲ بارداری از بیماران گرفته شد. همچنین بلافاصله پس از زایمان غلظت ملاتونین سرم مادران اندازه گیری شد . سپس نتایج بین ۲۰ نفر حامله مبتلا به پره اکلامپسی شدید و ۱۰ نفر حامله مبتلا به پره اکلامپسی متوسط و ۴۹ نفر حامله نرمال مقایسه شد. نتیجه آنکه در بیماران دچار پره اکلامپسی شدید سطح ملاتونین سرم خون شبانه بطور معنی داری پایین تر از افراد دچار پره اکلامپسی متوسط و یا افراد با حاملگی نرمال بود. ($P_{value} < 0.05$) .

مطالعه ای نیز Caumo و همکاران (44) در سال ۲۰۰۷ به روش randomized, double-blind, placebo-controlled بر روی ۳۳ بیمار کاندید هیستریکتومی و فاقد زمینه سایکولوژیک انجام دادند که در آن ۱۷ بیمار ۹۰ دقیقه قبل از عمل ۲ دوز ملاتونین ۶ میلی گرمی دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از عمل کاهش اضطراب با استفاده از روش VAS بررسی شد که اختلاف معناداری نسبت به گروه شاهد داشت ($P_{value}:0.03$)

همچنین گروه دریافت کننده ملاتونین طی ۲۴ ساعت اول بعد از عمل از نظر کاهش درد بررسی شدند که اختلاف معنی داری از این لحاظ نسبت به گروه شاهد داشتند ($P_{value}:0.02$). این مطالعه تاثیرات آشکار ضد درد و ضد اضطراب ملاتونین خصوصاً در ۲۴ ساعت اول پس از عمل هیستریکتومی شکمی را نشان داد.

Tamura و همکاران مطالعه ای در سال ۲۰۰۸ (۷) به روش systematic review بر روی ۴۱۲ خانم حامله نولی پار با بارداری نرمال انجام دادند. سطح ملاتونین در هفته ۲۴ و ۳۲ بارداری طی روز و شب و دومین روز بعد از زایمان اندازه گیری شد. در این مطالعه دیده شد که سطح ملاتونین خون در شب به طور معنی داری بالاتر از روز می باشد. ($p=0/001$) سطح ملاتونین از هفته ۲۴ بارداری به بعد افزایش یافته و در هفته ۳۲ به بالاترین غلظت می رسد سپس در دومین روز بعد از زایمان به سطح قبل از حاملگی باز می گردد. آنها نتیجه گرفتند احتمالاً افزایش ملاتونین بعد از هفته ۲۴ حاملگی، در جهت آماده سازی رحم برای شروع انقباضات می باشد.

در مطالعه ای که sharkey و (۱۲) همکاران در سال ۲۰۰۹ در محیط آزمایشگاهی به روش تجربی روی میومتر موش انجام دادند، اثبات شد که ملاتونین وقتی با گیرنده اکسی توسین میومتر باند می شود می تواند سبب افزایش حساسیت و انقباض میوزین با واسطه پروتئین کیناز C شود و این نشاندهنده اثر سنیرژیستیک ملاتونین با اکسی توسین در انقباض شبانه رحم حامله ترم می باشد.

مطالعه ای در سال ۲۰۱۱ توسط (۱۳)kumari و همکاران به روش Invitro روی اثر ملاتونین بر سطح آزاد کلسیم درون پلاکت انجام شد. در این مطالعه سطح کلسیم آزاد درون پلاکت قبل و بعد از مواجهه با ملاتونین به وسیله روش ایمونوفلورسانس اندازه گیری شد، دیده شد که بعد از مواجهه با ملاتونین سطح کلسیم و متابولیت های آن به طور معناداری درون پلاکت افزایش یافت. ($p \text{ value}: 0.034$). و منجر به تغییر شکل پلاکت، چسبیدن و تجمع پلاکت ها و تشکیل میخ پلاکتی شد.

Lanoix و همکاران (۴۵) در سال ۲۰۱۲ مطالعه ای با روش مقایسه ای روی ۱۶ خانم حامله انجام دادند. در این مطالعه بیماران به دو گروه نرمال و مبتلا به پره اکلامپسی تقسیم شدند. سطح ملاتونین خون در دو گروه با روش های وسترن بلات و رادیومتری طی ۳۰ دقیقه بعد از خروج جفت اندازه گیری و مقایسه شد. مشاهده شد که سطح ملاتونین در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی به طور معنی داری کمتر از حاملگی نرمال می باشد. ($P_{\text{value}}: 0.03$) آنها پیشنهاد کردند که اندازه گیری ملاتونین خون مادر در اوایل بارداری، می تواند یک ابزار تشخیصی برای احتمال وقوع پره اکلامپسی باشد. این مطالعه کاربرد بالینی ملاتونین، جهت پیشگیری از پره اکلامپسی در زنان را نشان می دهد.

• دکتر خضری و همکاران مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ به روش double-blind randomized clinical- trial بر روی ۱۲۰ حامله کاندید سزارین انجام دادند، که نشان داد ملاتونین با دوز 3mg و 6mg بر کاهش اضطراب حین عمل ($p \text{ value}: 0.034$) و با دوز 3mg بر کاهش درد بعد از عمل موثر است. ($P_{\text{value}}: 0.039$) بیماران در این مطالعه به ۳ گروه تقسیم شدند ، ۲۰ دقیقه قبل عمل، یک گروه ملاتونین 3 mg ، گروه دیگر ملاتونین 6mg و گروه سوم پلاسبو زیر زبانی دریافت کردند. میزان اضطراب با استفاده از روش VAS و درد با روش VPS در طول عمل بررسی شد . اولین زمان شروع درد و نیاز به مسکن در بخش و میزان مسکن مصرفی در طول ۲۴

ساعت بعد از عمل ثبت شد. آنها نتیجه گرفتند، ملاتونین با دوز 3mg و 6mg بر کاهش اضطراب
حین عمل و با دوز 3mg بر کاهش درد بعد از عمل موثر است.

فصل سوم :

روش اجرا

فصل سوم: روش اجرا

روش اجرا و طراحی تحقیق (*Summary of Methodology & Research Design*)

نوع مطالعه:

- این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور در سال ۹۲-۹۳ در بیمارستان کوثر قزوین روی ۱۵۶ نفر از خانم های حامله ترم که با دردهای خود به خودی زایمان مراجعه کرده و کاندید زایمان واژینال شدند، انجام شد.
- تعداد افرادی که وارد مطالعه شدند ۱۵۶ نفر بودند که ۶ مورد آنها به علت نیاز به آگمتاسیون ، ۵ نفر به دلیل نیاز به پک سل و ۵ نفر به علت نیاز به سزارین حذف شدند. در انتها ۱۴۰ بیمار در دو گروه مورد و شاهد با هم مقایسه شدند.

- زنان حامله به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۷۰ نفری ملاتونین و پلاسبو تقسیم شدند.

- توضیحات کامل شفاهی در مورد روش کار به بیماران داده شد، رضایت کتبی دریافت شد. مشخصات دموگرافیک بیمار شامل سن، سن بارداری، ضربان قلب و فشار خون همچنین هموگلوبین و همتوکریت قبل زایمان اندازه گیری و در پرسش نامه ثبت شد. لازم به ذکر است که بیمار و فرد ارزیابی کننده نتایج از نحوه تخصیص گروههای مورد نظر بی اطلاع بودند. در کلیه افراد گروه فشار و ضربان قلب بیماران بدو ورود گرفته و ثبت می شود. هموگلوبین و همتوکریت اولیه نیز اندازه گیری و ثبت می شد. ۳ دوز ملاتونین توسط همکار اتاق زایمان، ۶mg در دیلاتاسیون ۷CM و ۳mg بعد خروج جنین و ۳mg یک ساعت بعد زایمان به صورت زیر زبانی داده می شد. در گروه شاهد نیز به همین ترتیب پلاسبو داده می شد.

برای بیماران ۲۰ واحد اکسی توسین داخل سرم پس از کلامپ بند ناف در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون شده و در صورت ادامه خونریزی با نظر عامل زایمان اکسی توسین اضافی داخل سرم تجویز شده و میزان اکسی توسین اضافی نیز محاسبه می شود.

۲ ساعت بعد از زایمان ضربان قلب و فشار خون بیمار اندازه گیری و ثبت می شد. ۲۴ ساعت بعد از زایمان نیز CBC و علائم حیاتی مجدد چک میشد و در پرسشنامه ثبت میگردد.

آپگار دقیقه ۱ و ۵ نوزاد نیز در پرسشنامه وارد میشد.

معیارهای ورود به مطالعه:

خانمهایی بدون بیماری زمینه ای و رضایت از مطالعه

۱- سن بارداری ۳۷ هفته و بالاتر

معیارهای خروج از مطالعه:

- افراد با هموگلوبین کمتر از ۱۰
 - زایمان طول کشیده
 - کوریوآمینونیت
 - پاریته بالاتر از ۴
 - تجویز داروهای شل کننده رحم (هوشبرهای هالوژنه، آگونیست بتاسمپاتومیتیک و سولفات منیزیم)
 - بیمارانی که آگمته شدند
 - اتساع رحم : ماکروزوم، چند قلویی، هیدر آمنیوس
 - نیاز به تزریق خون
- ۳ دوز ملاتونین توسط همکار اتاق زایمان، ۶mg در دیلاتاسیون ۷CM و ۳mg بعد خروج جنین و ۳mg یک ساعت بعد زایمان به صورت زیر زبانی داده شد. در گروه شاهد نیز به همین ترتیب پلاسبو داده شد.
- بعد از خروج جنین، ۲۰ واحد اکسی توسین داخل سرم پس از کلامپ بند ناف در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون شد.
 - زمان خروج جفت و همچنین آپگار دقیقه ۱ و ۵ توسط عامل زایمان چک شد و در پرسش نامه ثبت گردید.
 - ۲۴ ساعت بعد از زایمان نیز هموگلوبین، هماتوکریت، فشارخون، ضربان قلب مجدد چک شد و در پرسشنامه ثبت شد.

لارم به ذکر است که مجری طرح و عامل زایمان اطلاعی از نوع دارو نداشتند.

حجم نمونه (Sample size)

زنان حامله ترم مراجعه کننده به بیمارستان با دردهای زایمانی خود به خود

زنان حامله به صورت تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی (در صورت فرد بودن عدد جدول به

گروه درمان و در صورت زوج بودن به گروه شاهد تخصیص داده می شوند) به یکی از دو گروه آزمون و

کنترل تخصیص داده شدند. بر اساس مطالعه *gitto et al* تعداد ۷۰ نفر بر اساس فرمول زیر در هر گروه

مورد نیاز است بنابر این تعداد کل ۱۴۰ نفر در مطالعه وارد خواهند شد

$$N = n / 1 - l (z\alpha/2 + z\beta)^2 [\mu_1(1 - \mu_1) + \mu_2(1 - \mu_2)] / (\mu_1 - \mu_2)^2$$

$$\mu_1 = \text{proportion in group 1} = 30\%$$

$$\mu_2 = \text{proportion in group 1} = 05$$

$$z\alpha/2 = 1.96$$

$$z\beta = 1.28$$

$$l = \text{loss in study} = 20\%$$

روش جمع آوری و تجزیه تحلیل داده ها

با استفاده از فرم پرسشنامه اطلاعات بیماران جمع آوری شد. نتایج آماری با استفاده از student t-test

و x2-test یا Fisher exact test مقایسه شد و ارزش مقایسه ای داده ها با $P < 0/05$ معنی دار تلقی

شد. در این مطالعه از جداول آماری توصیفی و آزمونهای آماری t-student مستقل و آزمون کای ۲

استفاده گردیده و در بیان حدود اطمینان در موارد مورد نیاز حدود اطمینان ۹۵٪ گزارش شده است. در

قضایات روی نتایج آزمونهای آماری حد نصاب خطای نوع اول برای پذیرش رابطه یا اختلاف معنی

دار آماری مقدار آلفای کمتر از ۰۰۵ بوده است و در مواردی که لازم بود، حدود اطمینان ۹۵٪ برای آماره

ها محاسبه و گزارش شده است.

ملاحظات اخلاقی :

تمام جزئیات مطالعه برای بیماران توضیح داده شد. این مطالعه منطبق با قوانین شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین صورت گرفته و رضایت ضمنی و کتبی از تمامی بیماران اتخاذ شد. علاوه بر این هیچ گونه هزینه اضافی بر آنها تحمیل نشد و اطلاعات بیمار محرمانه و کدبندی شده ثبت و آنالیز شد.

محدودیت‌های اجرایی طرح و روش کاهش آنها :

امکان عدم همکاری بیماران در پیگیری‌ها وجود دارد که سعی می‌شد با حذف این افراد و انتخاب افراد علاقه مند این محدودیت کاهش یابد.

جدول متغیرها

عنوان متغیر	مستقل	وابسته	کمی	کیفی	تعریف علمی	مقیاس
ملاتونین	×	×	×	×	قرص ملاتونین که به میلی گرم صورت ۳mg موجود است	میلی
هموگلوبین	×	×	×	×	از عناصر اصلی تشکیل میلی	میلی

قبل زایمان			دهنده گلبول قرمز	گرم بر
				دسی
				لیتر
هموگلوبین ۲۴	×	×	از عناصر اصلی تشکیل	میلی
ساعت پس از			دهنده گلبول قرمز	گرم بر
زایمان				دسی
				لیتر
فشار خون قبل	×	×	سیستولیک و دیاستولیک	میلی متر
زایمان			بیمار که قبل زایمان	جیوه
			اندازه گیری میشود	
فشار خون بعد	×	×	سیستولیک و دیاستولیک	میلی متر
زایمان			بیمار که بعد زایمان	جیوه
			اندازه گیری میشود	
ضربان قلب	×	×	تعداد ضربان قلب در	پالس در
قبل زایمان			یک دقیقه	دقیقه
ضربان قلب	×	×	تعداد ضربان قلب در	پالس در
بعد زایمان			یک دقیقه	دقیقه

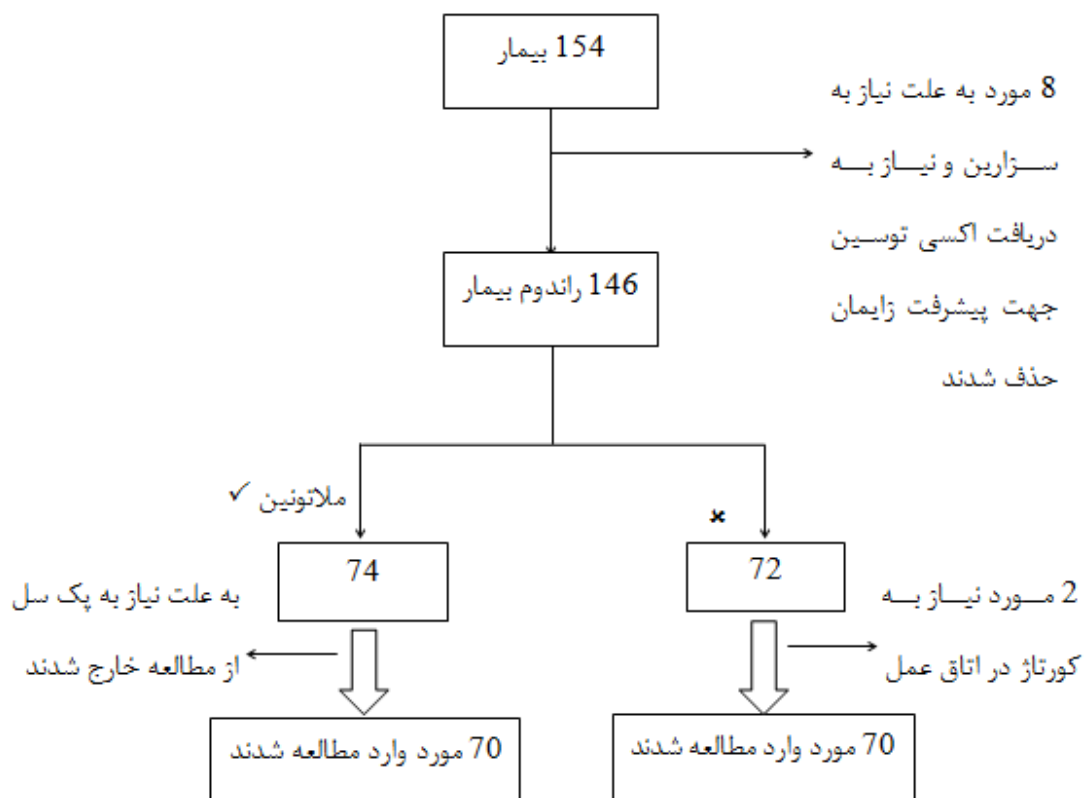
مدت	زمان	×	×	فاصله زمانی بین خروج دقیقه
خروج جفت				جنین تا خروج جفت
میزان	اکسی	×	×	مقدار اکسی توسین میلی
توسین				تجویز شده یونیت
				در میلی
				لیتر
آپگار	دقیقه	×	×	براساس جدول ۲-۲۸ 5-۱
یک				کتاب ویلیامز ۲۰۱۰
آپگار	دقیقه	×	×	براساس جدول ۲-۲۸ 5-۱
پنج				کتاب ویلیامز ۲۰۱۰
هماتوکریت	×	×		درصد حجمی گلبول درصد
قبل زایمان				های قرمز
هماتوکریت	×	×		درصد حجمی گلبول درصد
بعد زایمان				های قرمز

فصل چهارم :

یافته‌ها

فصل چهارم :یافته ها

مطالعه ما بر روی ۲ گروه (140 نفر) از خانمهای تحت زایمان واژینال خود به خودی انجام گرفت که یک گروه ملاتونین جهت کاهش خونریزی دریافت کرده بودند و گروه دیگر پلاسبو دریافت کرده بودند. نمودار نحوه تخصیص گروهها در شکل یک آمده است.



شکل ۱- نحوه تخصیص گروهها

مقایسه متغیرهای مورد بررسی در نمودار ۱-۴ الی ۴-۹ و جدول ۱-۴ آمده است.

- میانگین سن در گروه ملاتونین $26/19 \pm 4/3$ سال و در گروه شاهد $25/41 \pm 4/74$ سال بوده که

اختلاف معنی داری نداشت ($p=0/34$). همچنین میانگین سن بارداری در دو گروه ملاتونین $1/04$

$\pm 39/05$ هفته و گروه کنترل $0/8 \pm 39/04$ هفته بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود)

($p=0/48$).

- میانگین هموگلوبین در گروه ملاتونین قبل از زایمان $12/8 \pm 1/04$ (g/dl) و در گروه کنترل $1/08$

قبل از زایمان $12/65 \pm$ (g/dl) بود که اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/41$). میانگین

هموگلوبین در گروه ملاتونین بعد از عمل زایمان مقایسه تغییرات هموگلوبین در گروه

ملاتونین $1/27 \pm 0/91$ (g/dl) و در گروه کنترل $1/1 \pm 1/6$ (g/dl) که این اختلاف از نظر آماری

/معنی دار بود ($P=0/05$).

- میانگین هماتوکریت در گروه ملاتونین قبل از زایمان $2/67 \pm 37/56\%$ و در گروه کنترل میانگین

هماتوکریت در گروه ملاتونین قبل از زایمان $2/67 \pm 37/36\%$ بود که اختلاف معنی داری

نداشت ($P=0/67$). مقایسه تغییرات هماتوکریت در گروه ملاتونین $2/89 \pm 3/59\%$ و در

گروه پلاسبو $3/19 \pm 5/29\%$ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/001$).

- میانگین فشار خون سیستولیک در گروه ملاتونین قبل از زایمان $10/71 \pm 107/51$ میلی متر جیوه و

میانگین فشار خون سیستولیک در گروه پلاسبو قبل از زایمان $10/57 \pm 105/71$ میلی متر جیوه

بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/6$). مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک

در گروه ملاتونین $4/24 \pm 8/14$ میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو $4/6 \pm 7$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/02$).

- میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه ملاتونین قبل از زایمان $7/69 \pm 67/75$ میلی متر جیوه و میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه پلاسبو $7/78 \pm 68/71$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/52$). مقایسه تغییرات فشار خون دیاستولیک در گروه ملاتونین $2/7 \pm 7/14$ میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو $3/75 \pm 5$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P = 0/02$).

مقایسه ضربان قلب مادر در گروه ملاتونین $5/51 \pm 85/48$ bpm و در گروه کنترل $5/87 \pm 83/4$ bpm بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/63$). مقایسه تغییرات ضربان قلب در گروه ملاتونین $1/68 \pm 2/4$ bpm بود و در گروه پلاسبو $3/44 \pm 5/51$ bpm بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$).

- فاصله زمانی از زمان زایمان جنین تا خروج جفت در گروه ملاتونین $0/47 \pm 2/08$ دقیقه و در گروه کنترل $0/47 \pm 2/08$ دقیقه بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ($P=0/57$).

- آپگار دقیقه اول، در گروه ملاتونین $0/58 \pm 8/78$ و در گروه کنترل $0/33 \pm 9/91$ بود که این اختلاف معنادار نبود ($P = 0/89$).

- آپگار دقیقه ۵، در گروه ملاتونین $0/28 \pm 9/91$ و در گروه کنترل $0/32 \pm 9/88$ بود که این اختلاف معنادار نبود ($P = 0/57$).

	Group		
	Melatonin	placebo	P value
Change in HCT%	3.5929	5.2971	.001
Change in Hemoglobin(mg/dl)	1.2743	1.6057	.055
Change Systolic blood pressure (mmHg)	4.1429	7.0000	.028
Change Diastolic blood pressure(mmHg)	2.1429	5.0000	.022
Change Heart rate (bpm)	1.4000	-3.5143	.000
apgar1	8.79	8.77	.891
apgar5	9.91	9.89	.576
Age(year)	26.19	25.41	.337
GA	39.06	39.04	.928
Placental abruption(min)	2.09	2.09	1.000

جدول ۱-۴- جدول مقایسه میانگین و خطای استاندارد دو گروه دو گروه در جمعیت مورد مطالعه

Report		P
Group		value
	Melatonin	placebo

	Mean±Std.Deviation	Mean±Std. Deviation	
Age(year)	26.19±4.72	25.41±4.74	.337
GA(week)	39.06±1.04	39.04±0.80	.928
Systolic blood pressure in labour(mmHg)	105.71±10.57	107.86±9.15	.202
Diastolic blood pressure in labour(mmHg)	67.86±7.96	68.71±7.78	.521
Heart rate systolic in labour(bpm)	85.49±5.51	83.43±5.87	.034
Systolic blood pressure after delivery(mmHg)	101.57±8.95	100.86±8.63	.632
Diastolic blood pressure after deliveryr(mmHg)	65.71±6.71	63.71±5.15	.050
Heart rate systolic after delivery(bpm)	84.09±4.86	86.94±5.76	.002
g/dl)(Hemoglobin in labour	12.80±1.04	12.65±1.08	.417
Hemoglobin after delivery (mg/dl)	11.53±1.19	11.05±1.32	.026
HCT in labour%	37.56±2.81	37.36±2.67	.676
HCTafter delivery %	33.96±3.55	32.06±3.70	.002
apgar1	8.79±0.58	8.77±0.64	.891
apgar5	9.91±0.28	9.89±0.32	.576
Placental rimoval (min)	2.08±.47	2.08±.47	1

جدول ۲-۴- مقایسه متغیر های مورد مطالعه

فصل پنجم :

بحث

فصل پنجم: بحث

در این مطالعه به بررسی مقایسه بررسی میزان تأثیر ملاتونین بر خونریزی واژینال در مقایسه با پلاسبو در بیماران حامله ترم در بیمارستان کوثر قزوین طی سال‌های ۹۴ - ۱۳۹۴ پرداخته شده است. تا جایی که منابع در دسترس وجود داشت مطالعه مشابهی در ایران گزارش نشده است. نتایج حاضر نشان داد که ملاتونین باعث کاهش خونریزی پس از زایمان در گروه ملاتونین شد.

افت میزان هماتوکریت ($p=0.001$) و هموگلوبین بعد از زایمان ($p=0.05$) در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کمتر بود.

• وضعیت همودینامیک از قبیل تغییرات فشارخون ($p=0/02$) و ضربان قلب ($p=0.03$) در گروه

ملاتونین نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود.

تغییرات HCT و همو گلوبین قبل و بعد از زایمان در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بود. (P=0/001). مطالعات مشابه به بررسی اثر ملاتونین در کاهش اضطراب و کاهش درد پرداخته‌اند و مطالعه مشابهی که اثر ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان واژینال نشان دهد یافت نشد. در مطالعه دکتر دلخوش اثر ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان سزارین مورد بررسی قرار گرفت در مورد کاهش میزان افت هموگلوبین در گروه ملاتونین 6mg نسبت به پلاسبو اختلاف معناداری ($P_{value}:0.039$) مشاهده نمودند. اما شرایط همودینامیک در در مطالعه دکتر دلخوش در دو گروه تفاوت نداشت.

ما حالت ثبات همودینامیکی بهتری را در فشار سیترول و دیاستول در گروه ملاتونین مشاهده کردیم به طوری که تغییرات فشارها در گروه ملاتونین نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود. این حالت ثبات در تغییرات فشار از یافته‌های ضمنی این مطالعه می‌باشد که دارای اهمیت است. ملاتونین به عنوان یک مدولاتور از تغییرات فشار جلوگیری کرده است و همچنین تغییرات ضربان قلب در گروه ملاتونین به طور معناداری از گروه پلاسبو کمتر بود. علت کاهش خونریزی شاید به دلیل کمتر بودن تغییرات همودینامیک شامل تغییرات فشار سیترول و دیاستول و ضربان قلب بوده باشد.

مطالعه ما نشان‌دهنده تأثیر مثبت ملاتونین با دوز ۶ میلی گرم در کاهش میزان افت هموگلوبین در زایمان واژینال بود. علت استفاده از دوز ۶ میلی گرم مطالعات دلخوش (۶) و همکاران بوده است که اثر مثبت دوز ۶ میلی گرم را در کاهش میزان سزارین پس از سزارین دیدند.

- مطالعات انجام شده روی ملاتونین در مورد اثر سینرژیکی آن با اکسی توسین و احتمال تأثیر آن بر شروع انقباض رحمی می‌باشد. ملاتونین سبب افزایش حساسیت گیرنده اکسی توسین در میومتر از طریق افزایش فعالیت زنجیره میوزین می‌شود. همچنین نشان دادند که این افزایش حساسیت، منجر به افزایش انقباضات شبانه رحم در پایان حاملگی شده است. اگر چه استناد به این یافته ها نیاز به

مطالعه بیشتری دارد، ولی مطالعه ای که در حال حاضر انجام شده بر این فرض بنا شده که دلیل کاهش خونریزی توسط ملاتونین زیر زبانی این است که ملاتونین منجر به تقویت انقباضات رحمی و کاهش خونریزی می شود.

- شباهت گیرنده ملاتونین و گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی که در مطالعه sharekey و همکاران مطرح شده، سبب شد که بررسی در مورد تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی در زایمان واژینال صورت گیرد. این مطالعه با مطالعه ما هم خوانی دارد. ولی چون در محیط آزمایشگاهی انجام شده، نمی توان از آن برای مقایسه با مطالعات انسانی استفاده کرد.

- در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط kumari و همکاران انجام شد، دیده شد که سطح کلسیم آزاد درون پلاکت ها بعد از مواجهه با ملاتونین افزایش می یابد و کلسیم درون سلولی در قطع خونریزی نقش دارد. هم چنین کلسیم در تغییر شکل پلاکت، چسبیدن و تجمع پلاکت ها و تشکیل میخ پلاکتی مؤثر است. با توجه به نقش کلسیم در کاهش خونریزی و تشکیل میخ پلاکتی و از آنجا که طبق مطالعه ذکر شده ملاتونین باعث افزایش کلسیم درون پلاکت می شود، می توان نتیجه گرفت ملاتونین با واسطه افزایش کلسیم سبب قطع خونریزی می شود. شاید دلیل کاهش خونریزی بعد از زایمان در مطالعه حاضر افزایش سطح کلسیم درون میو متره واسطه تأثیر ملاتونین باشد.

مطالعه Esposito و همکاران در ۲۰۱۴ نشان داد که ملاتونین درد و التهاب را کاهش می دهد. (۲۶) همچنین Mickle و همکاران به اثرات ضد دردی ملاتونین در مدل های ایجاد التهاب مصنوعی اشاره کردند (۲۷). مطالعاتی که اثرات ضد اضطراب ملاتونین را در مقایسه با گروه پلاسبو نشان می دهند زیاد هستند.

Ionescu و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ملاتونین 3 mg می تواند در Premedication به کار رود چرا که به طور معنا داری باعث کاهش درد و اضطراب می شود (۲۸). Acil و همکاران نشان

دادند که تجویز ملاتونین باعث کاهش درد و اضطراب می‌شود و در علائم سایکوموتوری پس از عمل اختلال ایجاد نمی‌کند (۲۹). ملاتونین با سیستم GABA مغزی تداخل دارد (۳۰، ۲۹) هم چنین ملاتونین باعث تشدید سطوح آندرفین می‌گردد (۳۱). همچنین باعث فعالیت گزینه‌های MT₂ در شاخ خلفی نخاع می‌شود (۳۲).

بعضی پژوهشها افزایش BDNF را به دنبال استفاده از ملاتونین نشان داده‌اند (۳۳).

بعضی مطالعات نشان داده‌اند که ملاتونین باعث رگ‌ریسیون و آتروفی lesion های آندومتریوتیک می‌شود (۳۴). همچنین مطالعه Schwertner و همکاران نشان داد که ملاتونین باعث کاهش دیس منوره و دیس پارینیا می‌گردد (۳۵). همچنین ملاتونین باعث تولید مارک‌های ضد التهابی بواسطه مهار سیتوکین های پیش التهابی می‌شود (۳۶).

Tamura در تحقیق خود در مورد تأثیرات ملاتونین در حاملگی بیان کرده است که ملاتونین بر رشد مغز انسان تأثیر مثبت دارد و از آسیبهای مغزی جنین زنان بارداری که جنینشان در وضعیت جنینی غیر مطمئن می‌باشد، پیشگیری می‌کند.

نظریه شباهت گیرنده ملاتونین و گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی (۲۳) و (۲۴) سبب شد که بررسی در مورد تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی در عمل واژینال صورت گیرد. هموگلوبین قبل و ۱۲ ساعت بعد از عمل اندازه‌گیری و تفاضل آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. در بررسی اختلاف هموگلوبین اولیه و ۱۲ ساعت پس از عمل در گروه ملاتونین 6mg با پلاسبو اختلاف معناداری بدست آمد که نشان دهنده تأثیر مثبت ملاتونین با دوز 6mg در کاهش میزان افت هموگلوبین بود.

مطالعه Gogenur نشان داد که ملاتونین در طول عمل جراحی در مقایسه، با قبل از عمل جراحی، کاهش می‌یابد. همچنین مطالعه Karkela نشان داد که ملاتونین در طول بیهوشی کاهش می‌یابد (۱۱).

در بعضی گزارشات نشان داده شده که در جراحی‌های بزرگ شکمی سطح ملاتونین شبانه افزایش می‌یابد (۱۲). پاره‌ای از مطالعات دیگر تغییرات قابل توجهی در ملاتونین را به دنبال اعمال جراحی نشان نداده‌اند (۱۲).

الیوت و (۱۸) و همکاران نشان دادند که سطح پایه ترشح ملاتونین بلافاصله پس از عمل کاهش می‌یابد و در روز دوم پس از عمل نرمال می‌شود. مطالعات بالینی به اتفاق آرا نشان داده‌اند که بنزودیازپین‌ها (۱۴) NSAIDها (۱۵) بتابلوکرها (۱۶) و کورتیکواستروئیدها (۱۷) می‌توانند سطح سری ملاتونین را کاهش دهند.

تغییر غلظت ملاتونین در مطالعه حاضر به علت عدم بیهوشی و عدم استفاده از دارو نمی‌توانست اتفاق بیافتد.

بنابراین در طراحی مطالعه حاضر شرایط یکسانی برای دو گروه از جهت میزان ملاتونین ایجاد شده است و تنها تفاوت در میزان ملاتونین اخذ شده در گروه‌ها بود که باعث تغییرات معناداری در هماتوکریت بیماران نسبت به قبل از زایمان شد. در توجیه این مکانیسم مطالعات مختلف پیشنهادات متفاوتی را ارائه داده‌اند که عمومی‌ترین آنها کلسیم است. کلسیم درون سلولی در بند آمدن خونریزی نقش دارد. هم‌چنین در تغییر شکل پلاکت، چسبیدن و تجمع پلاکت‌ها و تشکیل میخ پلاکتی مؤثر است (۲۱ - ۱۹) گزارشات دیگر (۲۲) نشان می‌دهد که کلسیم در سطح غلظت‌های فیزیولوژیک باعث تقویت تجمع پلاکتی می‌شود. گزارشات (۲۴) نشان می‌دهد که ملاتونین باعث افزایش غلظت IP3 درون سلول می‌گردد. هم‌چنین گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که ملاتونین باعث افزایش Ca از منابع درون سلولی می‌شود (۲۵). بنابراین با توجه به مطالب بالا می‌توان استنتاج کرد که مکانیسم احتمالی اثر ملاتونین در بند آمدن خونریزی ناشی از افزایش فعالیت‌های هموستاتیک در قسمت تجمع پلاکتی است. بنابراین روندهای هموستاتیک به طور قوی‌تری

انجام شده و نهایتاً منجر به کاهش خونریزی در مطالعه حاضر گردیده به طوری که تغییرات هماتوکریت در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است.

علت دیگر مشاهدات حاضر می تواند اثرات ضد التهابی و ضد دردی ملاتونین باشد. ما نیز در مطالعه گذشته این اثرات را در نمونه جمعیت مشابه از همین بیمارستان گزارش کردیم.

ملاتونین در دسترس و ارزان می باشد. Buscem و همکاران در متا آنالیز خود بیان کرده اند که ملاتونین در کوتاه مدت داروی Safe شناخته شده است (۳۷). شایع ترین عوارض ملاتونین سردرد، سرگیجه، تهوع و خواب آلودگی می باشد (۳۸). مطالعات نشان داده اند که حتی استفاده از ملاتونین در نورهای زیاد نیز باعث کاهش مهارت های حرکتی، حافظه و حساسیت های بینایی نمی گردد (۳۹).

با توجه به مطالب بالا می توان استنتاج کرد که مکانیسم احتمالی اثر ملاتونین در قطع خونریزی ناشی از افزایش هموستاز به واسطه تجمع پلاکتی می باشد. بنابراین روندهای هموستاتیک به طور قوی تری انجام شده و نهایتاً منجر به کاهش خونریزی در مطالعه حاضر گردیده به طوری که افت هماتوکریت و هموگلوبین در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است. مکانیسم قطعی ملاتونین در قطع خونریزی کماکان مبهم می باشد.

نتیجه گیری

- نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دهنده تاثیر ملاتونین در کاهش خونریزی بعد از زایمان واژینال می باشد. این اولین مطالعه ای است که اثرات ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان واژینال نشان می دهد. البته برای تجویز روتین ملاتونین جهت کاهش خونریزی بعد از زایمان نیاز به انجام مطالعات گسترده تر حیوانی و انسانی می باشد.

- بررسی تاثیر ملاتونین بر میزان خونریزی بعد از زایمان واژینال با حجم نمونه بیشتر

بررسی تاثیر تجویز ملاتونین در پیشگیری از پره اکلامپسی

- 1-wiliams obstetrics,23rd ed.chapter35.c2010
- 2- Wolnei C, Fernando T, Nivio, L. The clinical impact of preoperative Melatonin postoperative patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, November, 105 (5): 1263- 71
- 3- Sharkey T, James T, Puttaramu R. Melatonin sunergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *Obstetrical & Gynecological sur*)
- 4- E. L. Dair, R. S. Simoes, M. J. Simões, L. R. G. Romeu, R. M. Oliveira-Filho, M. A. Haidar, E. C. Baracat, and J. M. Soares, “Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats,” *Fertility and sterility*, vol. 89, no. 5, pp. 1299–1305, 2008.vey, 2009, August, 64 (8): 526- 527.
- 5- David j.B, Ingrid M.B. Anesthesia for obstetrics in Miller R.D. Miller *Anesthesia seven the edition*. USA: Churchill living stone: 2010. 2232- 2233.
- 6- N. P. Polyzos, D. Mauri, M. Tsappi, S. Tzioras, K. Kamposioras, I. Cortinovis, and G. Casazza, “Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review,” *Obstetrical & gynecological survey*, vol. 62, no. 3, p. 202, 2007.
- 7) H. Tamura, Y. Nakamura, M. P. Terron, L. J. Flores, L. C. Manchester, D. X. Tan, N. Sugino, and R. J. Reiter, “Melatonin and pregnancy in the human,” *Reproductive Toxicology*, vol. 25, no. 3, pp. 291–303, 2008.
- 7) V. Degos, G. Loron, J. Mantz, and P. Gressens, “Neuroprotective strategies for the neonatal brain,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 106, no. 6, pp. 1670–1680, 2008.

- 8) K. J. King, M. J. Douglas, W. Unger, A. Wong, and R. A. King, "Five Unit Bolus Oxytocin at Cesarean Delivery in Women at Risk of Atony: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial," *Obstetric Anesthesia Digest*, vol. 32, no. 1, p. 30, 2012
- 9) M. Acil, E. Basgul, V. Celiker, A. H. Karagöz, B. Demir, and U. Aypar, "Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance," *European journal of anaesthesiology*, vol. 21, no. 07, pp. 553–557, 2004.
- 10) S. A. Ismail and H. A. Mowafi, "Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 108, no. 4, pp. 1146–1151, 2009.
- 11) H. A. Mowafi and S. A. Ismail, "Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 107, no. 4, pp. 1422–1426, 2008.
- 12) Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J., "Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 94, no. 2, pp. 421–427, 2009
13. Kumari S, Dash D. Melatonin elevates intracellular free calcium in human platelets by inositol 1,4,5-trisphosphate independent mechanism. *FEBS Lett*. 2011 21;585(14):2345-51.
14. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *J Pineal Res*. 2010;49(4):321-31

15. Mickle A, Sood M, Zhang Z, Shahmohammadi G, Sengupta JN, Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: a centrally mediated process. *Pain*. 2010;149(3):555-64
16. Ionescu D, Badescu C, Ilie A, Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy A double-blind, placebo-controlled study: Scientific letter. *SAJAA*. 2008;57:8-11.
17. Acil M, Basgul E, Celiker V, Karagöz AH, Demir B, Aypar U. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:553-7. PubMed
30. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol* 1993;237:231-6.
19. Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403:49-53.
20. Yu CX, Zhu CB, Xu SF, Cao XD, Wu GC. Selective MT2 melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced antinociception in rats. *Neurosci Lett* 2000;282:161-4.
21. Geng SJ, Liao FF, Dang WH, Ding X, Liu XD, Cai J, Han JS, Wan Y, Xing GG. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol* 2010;222:256-66.
22. Guney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008;89:934-42.

23. Schwertner AI, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, Torres IL, da Cunha Filho JS, Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013 Jun;154(6):874-81.
24. Cuzzocrea S, Tan DX, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP, Reiter RJ. The protective role of endogenous melatonin in carrageenan-induced pleurisy in the rat. *FASEB J* 1999;13:1930–8.
- 25) H. Tamura, A. Takasaki, I. Miwa, K. Taniguchi, R. Maekawa, H. Asada, T. Taketani, A. Matsuoka, Y. Yamagata, and K. Shimamura, “Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate,” *Journal of pineal research*, vol. 44, no. 3, pp. 280–287, 2007.
26. Gögenur I, Wildschjtz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100:45–9.
27. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:30–6.
28. Vician M, Zeman M, Herichova I, Jurani M, Blazicek P, Matis P. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery. *J Pineal Res*. 1999;27:164–9.
29. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992–6.
30. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Alterations to plasma melatonin and cortisol after evening alprazolam administration in humans. *Chronobiol Int*. 1993;10:205–13.

31. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav.* 1996;59:133–9.
32. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:111–5.
33. Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J Pineal Res.* 1988;5:317–22.
34. Jackson, W.S., Nesbitt, S. and Kulkarni, J. (2003) Signaling events underlying thrombus formation. *J. Thromb. Haemost.* 1, 1602–1612.
35. Croce, K., Flaumenhaft, R., Rivers, M., Furie, B., Furie, B.C., Herman, I.M. and Potter, D.A. (1999) Inhibition of calpain blocks platelet secretion, aggregation, and spreading. *J. Biol. Chem.*, 36321–36327.
36. Harper, A.G.S., Mason, M.J. and Sage, S.O. (2009) A key role for dense granule secretion in potentiation of the Ca^{2+} signal arising from store-operated calcium entry in human platelets. *Cell Calcium* 45, 413–420
- 37 Kornblihtt, L.I., Finocchiaro, L. and Molinas, F.C. (1993) Inhibitory effect of melatonin on platelet activation induced by collagen and arachidonic acid. *J. Pineal Res.* 14, 184–191.
38. Bach, A.G., Wolgast, S., Mühlbauer, E. and Peschke, E. (2005) Melatonin stimulates inositol-1,4,5-triphosphate and calcium release from INS1 insulinoma cells. *J. Pineal Res.* 39, 316–323.
- 39 Castillo-Vaquero, A.D., Salido, G.M. and Gonzalez, A. (2010) Melatonin induces calcium release from CCK-8- and thapsigargin-sensitive cytosolic stores in pancreatic AR42J cells. *J. Pineal Res.* 49, 256–263.

40. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis. *BMJ*. 2006;332:385–93.
41. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: A qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113:968–76.
42. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res*. 1984;323:201–7.
43. Nakamura Y1, Tamura H, Kashida S, Takayama H, Yamagata Y, Karube A, Sugino N, Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to feto-placental unit during pregnancy. *J Pineal Res*. 2001 Jan;30(1):29-33.
44. Caumo W1, Torres F, Moreira NL Jr, Auzani JA, Monteiro CA, Londero G, Ribeiro DF, Hidalgo MP. The clinical impact of preoperative melatonin on postoperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. 2007 Nov;105(5):1263-71. *Anesth Analg*.
45. Lanoix D1, Guérin P, Vaillancourt C. Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy. *J Pineal Res*. 2012 Nov;53(4):417-25.

ABSTRACT :Efficacy of melatonin on blood loss after vaginal delivery

Background: Postpartum bleeding control and minimal bleeding after delivery are among the priority fields of women's health. Recent studies in laboratory conditions present the synergistic effects of the Melatonin with uterine oxytocin receptors in causing nightly uterine contractions. The aim of this study is the effect of melatonin on reducing bleeding after vaginal delivery in a double blind clinical trial.

Method: This study is a double blind clinical trial implemented in 2013-2014 in Kosar hospital- Qazvin performed on 156 pregnant women. Finally, 140 pregnant women eligible for inclusion were classified into two groups of 70 people of melatonin and placebo. Demographic characteristics such as age, gestational age, heart rate, blood pressure and hemoglobin and HCT were assessed before the labor and recorded. 3 doses of sublingual melatonin was applied 6mg in dilatation, 3mg in after the exit of the fetus and 3 mg was given one hour after delivery in the form of by the delivery room fellow. The placebo was implemented in the control group. After the removed of the fetus and clamping the umbilical cord 20 units of oxytocin in the serum was infused within 15 minutes. The placenta removal and Apgar of min 1 and 5 was checked by labor agent and recorded in the questionnaire. 24 hours the delivery hemoglobin, HCT, blood pressure and heart rate were recorded. The data were analyzed comparatively by spss- v22 using t-test.

RESULTS: Average hemoglobin in the melatonin group after delivery: hemoglobin variation in melatonin group was 1.27 ± 0.91 and in the control group was 1.17 ± 0.91 g/dl which was statistically significant ($P=0.05$). The ± 1.17 group was 1.

comparison of hematocrit changes in the melatonin group was 3.59 ± 2.89 and in the placebo group was 5.29 ± 3.19 which was statistically significant ($P=0.001$). The comparison of systolic blood pressure in the melatonin group was 8.14 ± 4.42 mm Hg and in the placebo group was 7 ± 4.67 mm Hg which was statistically significant ($P=0.02$). Diastolic blood pressure comparison in the melatonin group was 7.14 ± 2.78 mm Hg and in the placebo group was 5 ± 3.75 mm Hg which was statistically significant ($P=0.02$). Heart rate changes comparison in the melatonin group was 2.4 ± 1.68 bpm and in the placebo group was 5.51 ± 3.44 which was statistically significant ($P<0.001$). Interval between labor to the placenta removal and Apgar 1 and 5 in the two groups has no significant statistical difference ($P > 0.05$).

Conclusion: Melatonin has reducing effects on bleeding after vaginal delivery compared to placebo.

Keywords: Melatonin, Amount of bleeding, vaginal delivery

بررسی اثر ملاتونین بر میزان خونریزی بعد از زایمان واژینال

: مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور

(۱) دکتر عزت السادات حاج سیدجوادی

(۲) دکتر آمنه باریکانی

(۳) دکتر ماحور کمالی

(۴) دکتر بتول قربانی یکتا

استادیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران.

Bahareh59gh@yahoo.com ۰۹۱۲۴۴۷۰۵۲۴

**Assistant Professor of physiology, Applied Physiology Research Centre ,
Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran,
Iran, Shariati, Tehran ,Iran. 9124470524**

bahareh59gh@yahoo.com

مقدمه:

کنترل خونریزی بعد از زایمان و داشتن حداقل خونریزی بعد از زایمان از اولویت های بهداشتی رشته زنان می باشد. مرگ ناشی از خونریزی همچنان از علل اصلی مرگ مادران است و تقریباً نیمی از تمام مرگ های بعد زایمان کشور های در حال توسعه به علت خونریزی می باشد. شایع ترین علت خونریزی بعد از زایمان آتونی رحم است که به دلیل انقباض رحمی ناکافی بعد از زایمان ایجاد می شود. ریسک فاکتورهای آن شامل زایمان طول کشیده، رحم متسع (ماکروزومی، چند قلوئی)، کوریوآمنیوتیت و مولتی پارите، تجویز داروهای شل کننده رحم (هوشبرهای هالورنه، آگونیست بتاسمپاتومیتتیک و سولفات منیزیم) می باشد. برای درمان آن؛ اکسی توسین، آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ مثل Carboprost Tromethamine، مشتقات ارگوت،

سوچورهای کمپرسیو جراحی و سزارین هیستریکتومی در موارد شدید به کار می‌رود. می‌توان از عوارض مشتقات ارگوت به ، هیپرتانسیون و از عوارض Carboprost به تهوع و استفراغ و برونکونستریکشن، اشاره کرد. (۱) اکسی توسین به صورت روتین توسط متخصصین زنان برای جلوگیری و درمان خونریزی بعد از زایمان به علت آتونی رحم در طول زایمان به کار می‌رود (۱) تجویز مقادیر زیاد اکسی توسین می‌تواند عوارض قلبی عروقی شدید مثل هیپوتانسیون به علت وازودیلاسیون ایجاد کند. (۱) داروی روتین دیگر که برای کنترل خونریزی بعد از زایمان تجویز می‌شود متیل ارگونووین است که در بیماران با هیپرتانسیون محدودیت تجویز دارد. ملاتونین (n استیل ۵ متوکسی تریپتامین) یک متوکسی انیدول است که از تریپتوفان ساخته شده و تقریباً به طور کامل توسط هیپوفیز ترشح می‌شود. این هورمون یکی ریتم ترشحی شبانه روزی دارد که توسط هسته های سوپرا کیاسماتیک هیپوتالاموسی تحریک می‌شود. در پستانداران این هورمون تقریباً در تمام بافت‌ها موجود است (با یا بدون گیرنده) ملاتونین به عنوان هورمون رشد و آنتی اکسیدان عمل می‌کند. (۲) یافته ها پیشنهاد می‌کند که ملاتونین بصورت سینرژیک با اکسی توسین انقباض شبانه رحم ترم را افزایش می‌دهد . به نظر می‌رسد ارتباط ملاتونین و اکسی توسین جهت هماهنگی انقباض قوی در حامله ترم لازم باشد. (۲) ملاتونین اثراتی مثل تنظیم ریتم شبانه‌روزی، آرامبخشی، ضد دردی و ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد که انتخاب آن را به عنوان پیش دارو جذاب می‌کند. (۳) ملاتونین عوارض جانبی خفیفی مثل خواب آلودگی، سردرد، مشکل گوارشی، راش و بی‌خوابی دارد. (۳)

با توجه به اینکه زایمان عمدتاً در ساعات شب تا صبح با پیک شروع بین اواسط شب تا ساعت ۵ صبح اتفاق می‌افتد . ملاتونین نیز در طول فاز شبانه از سیکل شبانه روزی عمل می‌کند و سبب افزایش بیان پروتئین‌هایی می‌شود که در همکاری با انقباض میومتر هستند . مطالعات یافته های جالبی در مورد شباهت بین تنظیم کننده ملاتونین و تنظیم کننده اکسی توسین و گیرنده اکسی توسین نشان می‌دهد (۴) مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که ملاتونین بصورت سینرژیک با اکسی توسین انقباض شبانه رحم حامله ترم را

افزایش می دهد. به نظر می رسد ترشح ملاتونین و اکسی توسین جهت انقباض در رحم حامله ترم لازم باشد. ملاتونین اثراتی مثل تنظیم ریتم خواب شبانه روزی، آرامبخشی، ضد دردی و ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد. مطالعات در مورد حفاظت مغزی نوزادان نشان می دهد که ملاتونین مانع از ظهور آسیب پری و نتریکولر ماده سفید مغز نمی شود ، اما با رشد مجدد اکسون ترمیم ضایعه را بهبود می بخشد . مطالعات نشان می دهد که ملاتونین با فراهم کردن ترمیم بافتی ماده سفید مغز ، ممکن است با بهبود قابلیت یادگیری همراه باشد . (۵) با توجه به محدودیت در دریافت پیش دارو بعثت اثرات نامطلوب بر جنین و آپگار نوزاد انتخاب یک پیش داروی سالم از اهمیت فراوانی برخوردار است. ملاتونین با توجه به اثرات مفید (۶) و عوارض جانبی کم (۶) در تحقیقات مختلفی به عنوان پیش دارو برای کنترل درد و اضطراب به کار رفته است. که در این مطالعات نتایج مختلفی از تأثیر مثبت تا عدم تأثیر بر کنترل درد و اضطراب قبل و بعد از عمل، به دست آمده است. (۷)(۸)(۹) تأثیر مثبت ملاتونین بر زایمان طبیعی و اثرات مثبت بر عملکرد جنین (۱۰) و ایمن بودن در نوزاد (۱۱) به اثبات رسیده است. همچنین اثرات سینرژیک گیرنده ملاتونین با گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی در ایجاد انقباضات شبانه رحمی در طول زایمان تأیید شده است. با توجه به اینکه کنترل خونریزی بعد از زایمان و داشتن حداقل خونریزی از اولویت های متخصص زنان می باشد. (۱) و (۲)

این فرضیه به وجود آمده است که تجویز ملاتونین می تواند به علت سینرژیک بودن با گیرنده اکسی توسین در کاهش خونریزی مؤثر باشد و نیز اثرات ضد درد و ضد اضطراب ملاتونین می تواند آن را به عنوان یک پیش دارو برای زنان حامله کاندید زایمان معرفی می کند . با توجه به اینکه از سایر دارو های کاهنده خونریزی بعد از زایمان ، نمی توان در مراحل زایمان استفاده کرد، انتخاب یک داروی سالم از اهمیت فراوانی برخوردار است. همچنین اثرات سینرژیک ملاتونین با اکسی توسین در محیط آزمایشگاهی در ایجاد انقباضات رحمی تأیید شده است. با توجه به اثرات سینرژیکی ملاتونین با اکسی توسین در انقباضات رحمی

به نظر می رسد تجویز ملاتونین با کمک به انقباضات رحمی، بتواند در کاهش خونریزی بعد از زایمان موثر باشد با توجه به شیوع آنمی در خانمهای حامله، کاهش مقدار خونریزی حتی اگر اندک هم باشد از اهمیت ویژه برخوردار است. با این پیش فرض انجام این مطالعه با هدف بررسی حاضر، تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی در یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده نسبت به گروه کنترل می باشد.

روش اجرا:

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو کور در سال ۹۲-۹۳ در بیمارستان کوثر قزوین روی ۱۵۶ نفر از خانم های حامله ترم که با دردهای خود به خودی زایمان مراجعه کرده و کاندید زایمان واژینال شدند، انجام شد. تعداد افرادی که وارد مطالعه شدند ۱۵۶ نفر بودند که ۶ مورد آنها به علت نیاز به آگمتاسیون، ۵ نفر به دلیل نیاز به پک سل و ۵ نفر به علت نیاز به سزارین حذف شدند. در انتها ۱۴۰ بیمار در دو گروه مورد و شاهد با هم مقایسه شدند. زنان حامله به صورت تصادفی با استفاده از جدول اعداد تصادفی به دو گروه ۷۰ نفری ملاتونین و پلاسبو تقسیم شدند. توضیحات کامل شفاهی در مورد روش کار به بیماران داده شد، رضایت کتبی دریافت شد. مشخصات دموگرافیک بیمار شامل سن، سن بارداری، ضربان قلب و فشار خون همچنین هموگلوبین و همتوکریت قبل زایمان اندازه گیری و در پرسش نامه ثبت شد. لازم به ذکر است که بیمار و فرد ارزیابی کننده نتایج از نحوه تخصیص گروههای مورد نظر بی اطلاع بودند. در کلیه افراد گروه فشار و ضربان قلب بیماران بدو ورود گرفته و ثبت می شود. هموگلوبین و همتوکریت اولیه نیز اندازه گیری و ثبت می شد. آپگار دقیقه ۱ و ۵ نوزاد نیز در پرسشنامه وارد میشد. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: خانمهایی بدون بیماری زمینه ای و رضایت از مطالعه، سن بارداری ۳۷ هفته و بالاتر، دیلاتاسیون

7cm و بالاتر. معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود :

افراد با هموگلوبین کمتر از ۱۰

زایمان طول کشیده

کوریو آمینونیت

پاریتته بالاتر از ۴

تجویز داروهای شل کننده رحم (هوشبرهای هالوژنه، آگونیست بتاسمپاتومیتتیک و سولفات منیزیم)

بیمارانی که آگمتته شدند

اتساع رحم : ماکروزوم، چند قلوئی، هیدر آمنیوس

نیاز به تزریق خون

۳ دوز ملاتونین توسط همکار اتاق زایمان، ۶mg در دیلاتاسیون ۷CM و ۳mg بعد خروج جنین و ۳mg

یک ساعت بعد زایمان به صورت زیر زبانی داده شد. در گروه شاهد نیز به همین ترتیب پلاسبو داده شد.

بعد از خروج جنین، ۲۰ واحد اکسی توسین داخل سرم پس از کلامپ بند ناف در عرض ۱۵ دقیقه انفوزیون شد.

زمان خروج جفت و همچنین آپگار دقیقه ۱ و ۵ توسط عامل زایمان چک شد و در پرسش نامه ثبت گردید.

۲۴ ساعت بعد از زایمان نیز هموگلوبین، هماتوکریت، فشارخون، ضربان قلب مجدد چک شد و در پرسشنامه ثبت شد.

لارم به ذکر است که مجری طرح و عامل زایمان اطلاعی از نوع دارو نداشتند.

زنان حامله به صورت تصادفی ساده با استفاده از جدول اعداد تصادفی (در صورت فرد بودن عدد جدول به

گروه درمان و در صورت زوج بودن به گروه شاهد تخصیص داده می شوند) به یکی از دو گروه آزمون و

کنترل تخصیص داده شدند. بر اساس مطالعه *gitto et al*. تعداد ۷۰ نفر بر اساس فرمول زیر در هر گروه

مورد نیاز است بنابر این تعداد کل ۱۴۰ نفر در مطالعه وارد شد

$$N = n / 1 - l(z\alpha/2 + z\beta)^2 [\mu_1(1 - \mu_1) + \mu_2(1 - \mu_2)] / (\mu_1 - \mu_2)^2$$

μ_1 = proportion in group 1 = 30%

$$\mu_2 = \text{proportion in group1} = 0.5$$

$$z_{\alpha/2} = 1.96$$

$$z_{\beta} = 1.28$$

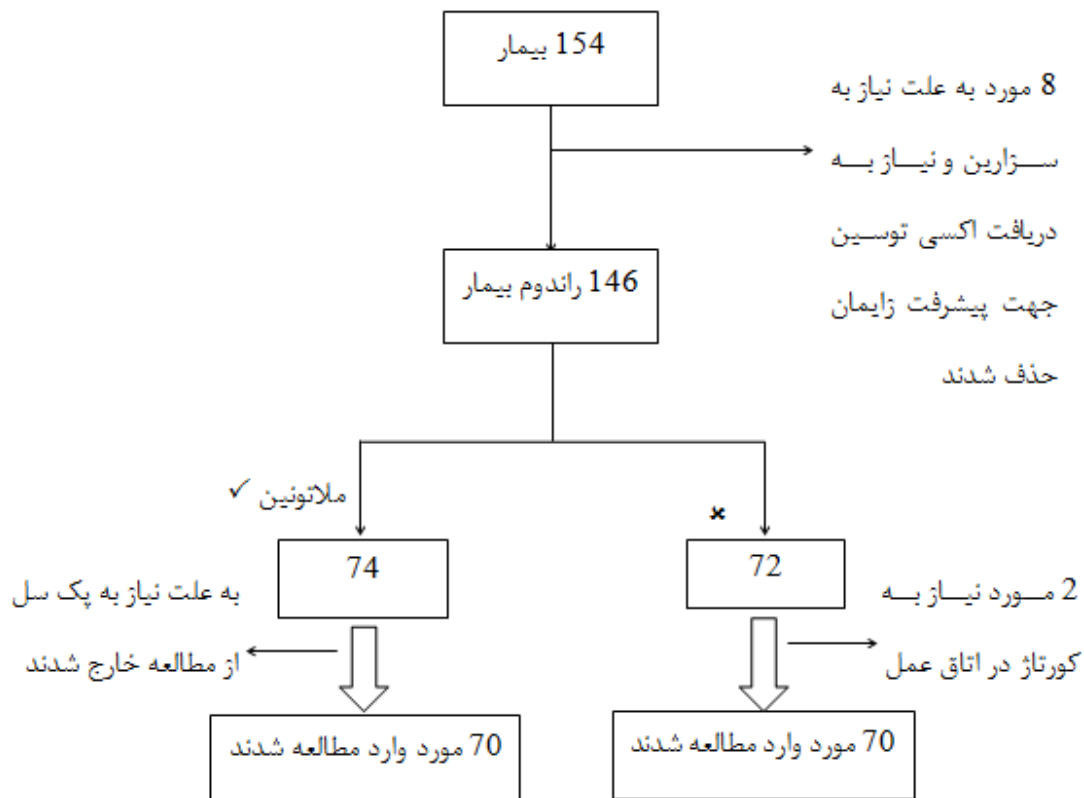
$$l = \text{loss in study} = 20\%$$

با استفاده از فرم پرسشنامه اطلاعات بیماران جمع‌آوری شد. نتایج آماری با استفاده از student t-test و x2-test یا Fisher exact test مقایسه شد و ارزش مقایسه‌ای داده‌ها با $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی شد. در این مطالعه از جداول آماری توصیفی و آزمونهای آماری t-student مستقل و آزمون کای ۲ استفاده گردیده و در بیان حدود اطمینان در موارد مورد نیاز حدود اطمینان ۹۵٪ گزارش شده است. در قضاوت روی نتایج آزمون های آماری حد نصاب خطای نوع اول برای پذیرش رابطه یا اختلاف معنی دار آماری مقدار آلفای کمتر از ۵٪ بوده است و در مواردی که لازم بود، حدود اطمینان ۹۵٪ برای آماره ها محاسبه و گزارش شده است.

تمام جزئیات مطالعه برای بیماران توضیح داده شد. این مطالعه منطبق با قوانین شورای اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین صورت گرفته و رضایت ضمنی و کتبی از تمامی بیماران اتخاذ شد. علاوه بر این هیچ گونه هزینه اضافی بر آنها تحمیل نشد و اطلاعات بیمار محرمانه و کدبندی شده ثبت و آنالیز شد.

نتایج

مطالعه ما بر روی ۲ گروه (140 نفر) از خانمهای تحت زایمان واژینال خود به خودی انجام گرفت که یک گروه ملاتونین جهت کاهش خونریزی دریافت کرده بودند و گروه دیگر پلاسبو دریافت کرده بودند. نمودار نحوه تخصیص گروهها در شکل یک آمده است.



شکل ۱- نحوه تخصیص گروهها

میانگین سن در گروه ملاتونین $26/19 \pm 4/3$ سال و در گروه شاهد $25/41 \pm 4/74$ سال بوده که اختلاف معنی داری نداشت ($p=0/34$). همچنین میانگین سن بارداری در دو گروه ملاتونین $1/04 \pm$ و $39/05$ هفته و گروه کنترل $39/04 \pm 0/8$ هفته بود که از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود ($0/48$). ($p=$

میانگین هموگلوبین در گروه ملاتونین قبل از زایمان $12/8 \pm 1/04$ (g/dl) و در گروه کنترل $1/08$ قبل از زایمان $12/65 \pm$ (g/dl) بود که اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/41$). میانگین هموگلوبین در

گروه ملاتونین بعد از عمل زایمان مقایسه تغییرات هموگلوبین در گروه ملاتونین $11/27 \pm 0/91$ (g/dl) و در گروه کنترل $11/1 \pm 1/6$ (g/dl) که این اختلاف از نظر آماری /معنی دار بود ($P=0/05$).

میانگین هماتوکریت در گروه ملاتونین قبل از زایمان $2/67 \pm 37/56\%$ و در گروه کنترل میانگین هماتوکریت در گروه ملاتونین قبل از زایمان $2/67 \pm 37/36\%$ بود که اختلاف معنی داری نداشت ($P=0/67$). مقایسه تغییرات هماتوکریت در گروه ملاتونین $2/89 \pm 3/59\%$ و در گروه پلاسبو

$3/19 \pm 5/29\%$ نبود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/01$).

میانگین فشار خون سیستولیک در گروه ملاتونین قبل از زایمان $10/71 \pm 107/51$ میلی متر جیوه و میانگین فشار خون سیستولیک در گروه پلاسبو قبل از زایمان $10/57 \pm 105/71$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/6$). مقایسه تغییرات فشار خون سیستولیک در گروه ملاتونین $8/14 \pm 4/24$ میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو $7 \pm 4/6$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/02$).

میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه ملاتونین قبل از زایمان $7/69 \pm 67/75$ میلی متر جیوه و میانگین فشار خون دیاستولیک در گروه پلاسبو $7/78 \pm 68/71$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/52$). مقایسه تغییرات فشار خون دیاستولیک در گروه ملاتونین $7/14 \pm 2/7$ میلی متر جیوه و در گروه پلاسبو $3/75 \pm 5$ میلی متر جیوه بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/02$). (=)

مقایسه ضربان قلب مادر در گروه ملاتونین $85/48 \pm 5/51$ bpm و در گروه کنترل $83/4 \pm 5/87$ bpm بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ($p=0/63$). مقایسه تغییرات ضربان قلب در گروه

ملاتونین $1/68 \pm 2/4$ bpm بود و در گروه پلاسبو $3/44 \pm 5/51$ bpm بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$).

فاصله زمانی از زمان زایمان جنین تا خروج جفت در گروه ملاتونین $0/47 \pm 2/08$ دقیقه و در گروه کنترل $0/47 \pm 2/08$ دقیقه بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. ($P = 0/57$).

آپگار دقیقه اول، در گروه ملاتونین $8/78 \pm 0/58$ و در گروه کنترل $9/91 \pm 0/33$ بود که این اختلاف معنادار نبود ($P = 0/89$).

آپگاردقیقه ۵، در گروه ملاتونین $9/91 \pm 0/28$ و در گروه کنترل $9/88 \pm 0/32$ بود که این اختلاف معنادار نبود ($P = 0/57$).

بحث

در این مطالعه به بررسی مقایسه بررسی میزان تأثیر ملاتونین بر خونریزی واژینال در مقایسه با پلاسبو در بیماران حامله ترم در بیمارستان کوثر قزوین طی سالهای ۹۴ - ۱۳۹۴ پرداخته شده است. تا جایی که منابع در دسترس وجود داشت مطالعه مشابهی در ایران گزارش نشده است. نتایج حاضر نشان داد که ملاتونین باعث کاهش خونریزی پس از زایمان در گروه ملاتونین شد. افت میزان هماتوکریت ($p=0.001$) و هموگلوبین بعد از زایمان ($p=0.05$) در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کمتر بود. وضعیت همودینامیک از قبیل تغییرات فشارخون ($p=0/02$) و ضربان قلب ($p=0.03$) در گروه ملاتونین نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود.

تغییرات HCT و هموگلوبین قبل و بعد از زایمان در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بود. ($P = 0/001$). مطالعات مشابه به بررسی اثر ملاتونین در کاهش اضطراب و کاهش درد پرداخته اند و مطالعه مشابهی که اثر ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان واژینال نشان دهد یافت نشد. در مطالعه دکتر

دلخوش اثر ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان سزارین مورد بررسی قرار گرفت در مورد کاهش میزان افت هموگلوبین در گروه ملاتونین 6mg نسبت به پلاسبو اختلاف معناداری ($P_{value}:0.039$) مشاهده نمودند. اما شرایط همودینامیک در در مطالعه دکتر دلخوش در دو گروه تفاوت نداشت.

ما حالت ثبات همودینامیکی بهتری را در فشار سیتول و دیاستول در گروه ملاتونین مشاهده کردیم به طوری که تغییرات فشارها در گروه ملاتونین نسبت به گروه پلاسبو کمتر بود. این حالت ثبات در تغییرات فشار از یافته‌های ضمنی این مطالعه می‌باشد که دارای اهمیت است. ملاتونین به عنوان یک مدولاتور از تغییرات فشار جلوگیری کرده است و همچنین تغییرات ضربان قلب در گروه ملاتونین به طور معناداری از گروه پلاسبو کمتر بود. علت کاهش خونریزی شاید به دلیل کمتر بودن تغییرات همودینامیک شامل تغییرات سیتول و دیاستول و ضربان قلب بوده باشد. مطالعه ما نشان‌دهنده تأثیر مثبت ملاتونین با دوز ۶ میلی گرم در کاهش میزان افت هموگلوبین در زایمان واژینال بود. مطالعات انجام شده روی ملاتونین در مورد اثر سینرژیکی آن با اکسی توسین و احتمال تأثیر آن بر شروع انقباض رحمی می‌باشد. ملاتونین سبب افزایش حساسیت گیرنده اکسی توسین در میومتر از طریق افزایش فعالیت زنجیره میوزین می‌شود. همچنین نشان دادند که این افزایش حساسیت، منجر به افزایش انقباضات شبانه رحم در پایان حاملگی شده است. اگر چه استناد به این یافته‌ها نیاز به مطالعه بیشتری دارد، ولی مطالعه ای که در حال حاضر انجام شده بر این فرض بنا شده که دلیل کاهش خونریزی توسط ملاتونین زیر زبانی این است که ملاتونین منجر به تقویت انقباضات رحمی و کاهش خونریزی می‌شود. شباهت گیرنده ملاتونین و گیرنده اکسی توسین رحمی در محیط آزمایشگاهی که در مطالعه sharekey و همکاران (۱۲) مطرح شده، سبب شد که بررسی در مورد تأثیر ملاتونین بر میزان خونریزی در زایمان واژینال صورت گیرد. این مطالعه با مطالعه ما هم خوانی دارد. ولی چون در محیط آزمایشگاهی انجام شده، نمی‌توان از آن برای مقایسه با مطالعات انسانی استفاده کرد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۱ توسط kumari و همکاران (۱۳) انجام شد، دیده شد که سطح کلسیم آزاد

درون پلاکت ها بعد از مواجهه با ملاتونین افزایش می یابد و کلسیم درون سلولی در قطع خونریزی نقش دارد. هم چنین کلسیم در تغییر شکل پلاکت، چسبیدن و تجمع پلاکت ها و تشکیل میخ پلاکتی مؤثر است. با توجه به نقش کلسیم در کاهش خونریزی و تشکیل میخ پلاکتی و از آنجا که طبق مطالعه ذکر شده ملاتونین باعث افزایش کلسیم درون پلاکت می شود، می توان نتیجه گرفت ملاتونین با واسطه افزایش کلسیم قطع خونریزی می شود. شاید دلیل کاهش خونریزی بعد از زایمان در مطالعه حاضر افزایش سطح کلسیم درون میومتریه واسطه تاثیر ملاتونین باشد. مطالعه Esposito و همکاران در ۲۰۱۴ نشان داد که ملاتونین درد و التهاب را کاهش می دهد. (۱۴) همچنین Mickle و همکاران به اثرات ضد دردی ملاتونین در مدل های ایجاد التهاب مصنوعی اشاره کردند (۱۵). مطالعاتی که اثرات ضد اضطراب ملاتونین را در مقایسه با گروه پلاسبو نشان می دهند زیاد هستند. Ionescu و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که ملاتونین 3 mg می تواند در Premedication به کار رود چرا که به طور معناداری باعث کاهش درد و اضطراب می شود (۱۶). Acil و همکاران نشان دادند که تجویز ملاتونین باعث کاهش درد و اضطراب می شود و در علائم سایکوموتوری پس از عمل اختلال ایجاد نمی کند (۱۷). ملاتونین با سیستم GABA مغزی تداخل دارد (۱۸) هم چنین ملاتونین باعث تشدید سطوح آندرفین می گردد (۱۹). همچنین باعث فعالیت گزینه های MT₂ در شاخ خلفی نخاع می شود (۲۰). بعضی پژوهشها افزایش BNDF را به دنبال استفاده از ملاتونین نشان داده اند (۲۱). بعضی مطالعات نشان داده اند که ملاتونین باعث رگرسبون و آتروفی lesion های آندومتریوریک می شود (۲۲). همچنین مطالعه Schwertner و همکاران نشان داد که ملاتونین باعث کاهش دیس منوره و دیس پارینیا می گردد (۲۳). همچنین ملاتونین باعث تولید مارکرهای ضد التهابی بواسطه مهار سیتوکین های پیش التهابی می شود (۲۴). Tamura در تحقیق خود در مورد تأثیرات ملاتونین در حاملگی بیان کرده است که ملاتونین بر رشد مغز انسان تأثیر مثبت دارد و از آسیبهای مغزی جنین زنان بارداری که جنینشان در وضعیت جنینی غیر مطمئن می باشد، پیشگیری می کند. (7,25) در این مطالعه

هموگلوبین قبل و ۱۲ ساعت بعد از عمل اندازه‌گیری و تفاضل آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. در بررسی اختلاف هموگلوبین اولیه و ۱۲ ساعت پس از عمل در گروه ملاتونین 6mg با پلاسبو اختلاف معناداری بدست آمد که نشان دهنده تأثیر مثبت ملاتونین با دوز 6mg در کاهش میزان افت هموگلوبین بود. مطالعه Gogenur نشان داد که ملاتونین در طول عمل جراحی در مقایسه، با قبل از عمل جراحی، کاهش می‌یابد (۲۶). همچنین مطالعه Karkela نشان داد که ملاتونین در طول بیهوشی کاهش می‌یابد (۲۷). در بعضی گزارشات نشان داده شده که در جراحی‌های بزرگ شکمی سطح ملاتونین شبانه افزایش می‌یابد (۲۸). پاره‌ای از مطالعات دیگر تغییرات قابل توجهی در ملاتونین را به دنبال اعمال جراحی نشان نداده‌اند (۲۸). الیوت و (۲۹) و همکاران نشان دادند که سطح پایه ترشح ملاتونین بلافاصله پس از عمل کاهش می‌یابد و در روز دوم پس از عمل نرمال می‌شود. مطالعات بالینی به اتفاق آرا نشان داده‌اند که بنزودیازپین‌ها (۳۰) NSAID ها (۳۱) بتابلوکرها (۳۲) و کورتیکو استروئیدها (۳۳) می‌توانند سطح سرمی ملاتونین را کاهش دهند. تغییر غلظت ملاتونین در مطالعه حاضر به علت عدم بیهوشی و عدم استفاده از دارو نمی‌توانست اتفاق بیفتد. بنابراین در طراحی مطالعه حاضر شرایط یکسانی برای دو گروه از جهت میزان ملاتونین ایجاد شده است و تنها تفاوت در میزان ملاتونین اخذ شده در گروه‌ها بود که باعث تغییرات معناداری در هماتوکریت بیماران نسبت به قبل از زایمان شد. در توجیه این مکانیسم مطالعات مختلف پیشنهادات متفاوتی را ارائه داده‌اند که عمومی‌ترین آنها کلسیم است. کلسیم درون سلولی در بند آمدن خونریزی نقش دارد. هم‌چنین در تغییر شکل پلاکت، چسبیدن و تجمع پلاکت‌ها و تشکیل میخ پلاکتی مؤثر است (۳۶ - ۳۴) گزارشات دیگر (۳۷) نشان می‌دهد که کلسیم در سطح غلظت‌های فیزیولوژیک باعث تقویت تجمع پلاکتی می‌شود. گزارشات (۳۸) نشان می‌دهد که ملاتونین باعث افزایش غلظت IP3 درون سلول می‌گردد. همچنین گزارشات دیگر نیز نشان می‌دهد که ملاتونین باعث افزایش Ca از منابع درون سلولی می‌شود (۳۹). بنابراین با توجه به مطالب بالا می‌توان استنتاج کرد که مکانیسم احتمالی اثر ملاتونین

در بند آمدن خونریزی ناشی از افزایش فعالیت‌های هموستاتیک در قسمت تجمع پلاکتی است. بنابراین روندهای هموستاتیک به طور قوی‌تری انجام شده و نهایتاً منجر به کاهش خونریزی در مطالعه حاضر گردیده به طوری که تغییرات هماتوکریت در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است. علت دیگر مشاهدات حاضر می‌تواند اثرات ضد التهابی و ضد دردی ملاتونین باشد. ما نیز در مطالعه گذشته این اثرات را در نمونه جمعیت مشابه از همین بیمارستان گزارش کردیم. ملاتونین در دسترس و ارزان می‌باشد. Buscemi و همکاران در متا آنالیز خود بیان کرده‌اند که ملاتونین در کوتاه مدت داروی Safe شناخته شده است (۴۰). شایع‌ترین عوارض ملاتونین سردرد، سرگیجه، تهوع و خواب‌آلودگی می‌باشد (۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که حتی استفاده از ملاتونین در نورهای زیاد نیز باعث کاهش مهارت‌های حرکتی، حافظه و حساسیت‌های بینایی نمی‌گردد (۴۲). با توجه به مطالب بالا می‌توان استنتاج کرد که مکانیسم احتمالی اثر ملاتونین در قطع خونریزی ناشی از افزایش هموستاز به واسطه تجمع پلاکتی می‌باشد. بنابراین روندهای هموستاتیک به طور قوی‌تری انجام شده و نهایتاً منجر به کاهش خونریزی در مطالعه حاضر گردیده به طوری که افت هماتوکریت و هموگلوبین در گروه ملاتونین نسبت به گروه کنترل کمتر بوده است. مکانیسم قطعی ملاتونین در قطع خونریزی کماکان مبهم می‌باشد.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان دهنده تاثیر ملاتونین در کاهش خونریزی بعد از زایمان واژینال می‌باشد. این اولین مطالعه ای است که اثرات ملاتونین را در کاهش خونریزی زایمان واژینال نشان می‌دهد. البته برای تجویز روتین ملاتونین جهت کاهش خونریزی بعد از زایمان نیاز به انجام مطالعات گسترده تر حیوانی و انسانی می‌باشد.

1-wiliams obstetrics,23rd ed.chapter35.c2010

2- Wolnei C, Fernando T, Nivio, L. The clinical impact of preoperative Melatonin postoperative patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, November, 105 (5): 1263- 71

3- Sharkey T, James T, Puttaramu R. Melatonin sunergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells. *Obstetrical & Gynecological sur*)

4- E. L. Dair, R. S. Simoes, M. J. Simões, L. R. G. Romeu, R. M. Oliveira-Filho, M. A. Haidar, E. C. Baracat, and J. M. Soares, “Effects of melatonin on the endometrial morphology and embryo implantation in rats,” *Fertility and sterility*, vol. 89, no. 5, pp. 1299–1305, 2008.vey, 2009, August, 64 (8): 526- 527.

5- David j.B, Ingrid M.B. Anesthesia for obstetrics in Miller R.D. Miller *Anesthesia seven the edition*. USA: Churchill living stone: 2010. 2232- 2233.

6- N. P. Polyzos, D. Mauri, M. Tsappi, S. Tzioras, K. Kamposioras, I. Cortinovis, and G. Casazza, “Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review,” *Obstetrical & gynecological survey*, vol. 62, no. 3, p. 202, 2007.

7) H. Tamura, Y. Nakamura, M. P. Terron, L. J. Flores, L. C. Manchester, D. X. Tan, N. Sugino, and R. J. Reiter, “Melatonin and pregnancy in the human,” *Reproductive Toxicology*, vol. 25, no. 3, pp. 291–303, 2008.

7) V. Degos, G. Loron, J. Mantz, and P. Gressens, “Neuroprotective strategies for the neonatal brain,” *Anesthesia & Analgesia*, vol. 106, no. 6, pp. 1670–1680, 2008.

- 8) K. J. King, M. J. Douglas, W. Unger, A. Wong, and R. A. King, "Five Unit Bolus Oxytocin at Cesarean Delivery in Women at Risk of Atony: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial," *Obstetric Anesthesia Digest*, vol. 32, no. 1, p. 30, 2012
- 9) M. Acil, E. Basgul, V. Celiker, A. H. Karagöz, B. Demir, and U. Aypar, "Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance," *European journal of anaesthesiology*, vol. 21, no. 07, pp. 553–557, 2004.
- 10) S. A. Ismail and H. A. Mowafi, "Melatonin provides anxiolysis, enhances analgesia, decreases intraocular pressure, and promotes better operating conditions during cataract surgery under topical anesthesia," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 108, no. 4, pp. 1146–1151, 2009.
- 11) H. A. Mowafi and S. A. Ismail, "Melatonin improves tourniquet tolerance and enhances postoperative analgesia in patients receiving intravenous regional anesthesia," *Anesthesia & Analgesia*, vol. 107, no. 4, pp. 1422–1426, 2008.
- 12) Sharkey JT, Puttaramu R, Word RA, Olcese J., "Melatonin synergizes with oxytocin to enhance contractility of human myometrial smooth muscle cells," *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 94, no. 2, pp. 421–427, 2009
13. Kumari S, Dash D. Melatonin elevates intracellular free calcium in human platelets by inositol 1,4,5-trisphosphate independent mechanism. *FEBS Lett*. 2011 21;585(14):2345-51.
14. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *J Pineal Res*. 2010;49(4):321-31

15. Mickle A, Sood M, Zhang Z, Shahmohammadi G, Sengupta JN, Miranda A. Antinociceptive effects of melatonin in a rat model of post-inflammatory visceral hyperalgesia: a centrally mediated process. *Pain*. 2010;149(3):555-64
16. Ionescu D, Badescu C, Ilie A, Acalovschi I. Melatonin as premedication for laparoscopic cholecystectomy A double-blind, placebo-controlled study: Scientific letter. *SAJAA*. 2008;57:8–11.
17. Acil M, Basgul E, Celiker V, Karagöz AH, Demir B, Aypar U. Perioperative effects of melatonin and midazolam premedication on sedation, orientation, anxiety scores and psychomotor performance. *Eur J Anaesthesiol*. 2004;21:553–7. PubMed
30. Golombek DA, Martini M, Cardinali DP. Melatonin as an anxiolytic in rats: time dependence and interaction with the central GABAergic system. *Eur J Pharmacol* 1993;237:231–6.
19. Yu CX, Zhu B, Xu SF, Cao XD, Wu GC. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;403:49–53.
20. Yu CX, Zhu CB, Xu SF, Cao XD, Wu GC. Selective MT2 melatonin receptor antagonist blocks melatonin-induced antinociception in rats. *Neurosci Lett* 2000;282:161–4.
21. Geng SJ, Liao FF, Dang WH, Ding X, Liu XD, Cai J, Han JS, Wan Y, Xing GG. Contribution of the spinal cord BDNF to the development of neuropathic pain by activation of the NR2B-containing NMDA receptors in rats with spinal nerve ligation. *Exp Neurol* 2010;222:256–66.
22. Guney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008;89:934–42.

23. Schwertner AI, Conceição Dos Santos CC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza IC, Torres IL, da Cunha Filho JS, Caumo W. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013 Jun;154(6):874-81.
24. Cuzzocrea S, Tan DX, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP, Reiter RJ. The protective role of endogenous melatonin in carrageenan-induced pleurisy in the rat. *FASEB J* 1999;13:1930–8.
- 25) H. Tamura, A. Takasaki, I. Miwa, K. Taniguchi, R. Maekawa, H. Asada, T. Taketani, A. Matsuoka, Y. Yamagata, and K. Shimamura, “Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate,” *Journal of pineal research*, vol. 44, no. 3, pp. 280–287, 2007.
26. Gögenur I, Wildschjtz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008;100:45–9.
27. Karkela J, Vakkuri O, Kaukinen S, Huang WQ, Pasanen M. The influence of anaesthesia and surgery on the circadian rhythm of melatonin. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:30–6.
28. Vician M, Zeman M, Herichova I, Jurani M, Blazicek P, Matis P. Melatonin content in plasma and large intestine of patients with colorectal carcinoma before and after surgery. *J Pineal Res*. 1999;27:164–9.
29. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: A meta-analysis. *Stroke*. 1998;29:992–6.
30. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, Armstrong SM. Alterations to plasma melatonin and cortisol after evening alprazolam administration in humans. *Chronobiol Int*. 1993;10:205–13.

31. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav.* 1996;59:133–9.
32. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, Zweiker R, Maier R, Liebmann P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:111–5.
33. Demisch L, Demisch K, Nickelsen T. Influence of dexamethasone on nocturnal melatonin production in healthy adult subjects. *J Pineal Res.* 1988;5:317–22.
34. Jackson, W.S., Nesbitt, S. and Kulkarni, J. (2003) Signaling events underlying thrombus formation. *J. Thromb. Haemost.* 1, 1602–1612.
35. Croce, K., Flaumenhaft, R., Rivers, M., Furie, B., Furie, B.C., Herman, I.M. and Potter, D.A. (1999) Inhibition of calpain blocks platelet secretion, aggregation, and spreading. *J. Biol. Chem.*, 36321–36327.
36. Harper, A.G.S., Mason, M.J. and Sage, S.O. (2009) A key role for dense granule secretion in potentiation of the Ca^{2+} signal arising from store-operated calcium entry in human platelets. *Cell Calcium* 45, 413–420
- 37 Kornblihtt, L.I., Finocchiaro, L. and Molinas, F.C. (1993) Inhibitory effect of melatonin on platelet activation induced by collagen and arachidonic acid. *J. Pineal Res.* 14, 184–191.
38. Bach, A.G., Wolgast, S., Mühlbauer, E. and Peschke, E. (2005) Melatonin stimulates inositol-1,4,5-triphosphate and calcium release from INS1 insulinoma cells. *J. Pineal Res.* 39, 316–323.
- 39 Castillo-Vaquero, A.D., Salido, G.M. and Gonzalez, A. (2010) Melatonin induces calcium release from CCK-8- and thapsigargin-sensitive cytosolic stores in pancreatic AR42J cells. *J. Pineal Res.* 49, 256–263.

40. Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: Meta-analysis. *BMJ*. 2006;332:385–93.
41. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: A qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010;113:968–76.
42. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain Res*. 1984;323:201–7.

Abstract

Efficacy of melatonin on blood loss after vaginal delivery

Background: Postpartum hemorrhage control and minimal bleeding after delivery is a high priority for women's health field. Recent studies have synergistic effects with melatonin receptor in vitro uterine oxytocin receptors in the development of uterine contractions night shows. The purpose of this study the effects of melatonin on reducing the amount of bleeding after vaginal delivery is a double-blind clinical trial.

Methods: This study is a double blind clinical trial in 1393-1392 in Kosar hospital was performed on 156 pregnant women. Finally, 140 pregnant women eligible for the study were divided into two groups of 70 people melatonin and placebo. Patient demographic characteristics such as age, gestational age, heart rate and blood pressure before pregnancy, as well as hemoglobin measurement and the questionnaires were recorded. 3 doses of melatonin by Midwife delivery, 6 mg in dilatation 7 CM and 3 mg after the withdrawal of the fetus and 3 mg an hour later, the control group was given sublingual delivery is likewise given. After removal of the fetus, 20 units of oxytocin in the blood after infusion of cord clamping was within 15 minutes. The placenta removal and the Apgar score at 1 and 5 minutes, and the questionnaires were recorded by the Midwife delivery. 24 hours after delivery, hematocrit, blood pressure and heart rate were recorded and this was recorded. Data spss software version 22 using t-test was used for comparative

Result: Compare hemoglobin changes in melatonin 1.27 ± 0.913 (g / dl) and in the control group 1.60 ± 1.10 (g / dl), the difference was statistically significant ($p = 0/05$). Compare hematocrit changes in melatonin $2/89 \pm 3/59\%$ in the placebo group $5/29 \pm 3/19$. This difference was statistically significant ($P = 0 / 001$). Systolic blood pressure compared changes in melatonin $4/42 \pm 8/14$ mm Hg in the placebo group $4/67 \pm 7$ mmHg. This difference was statistically significant ($P = 0/02$). Diastolic blood pressure compared changes in melatonin $2/78 \pm 7/14$ mm Hg in the placebo group $3/75 \pm 5$ mmHg and that this difference was statistically significant ($P = 0/02$).). Compare heart rate changes in the melatonin group and the placebo group was $1/68 \pm 2/4$ bpm $3/44 \pm 5/51$ bpm that this difference was statistically significant ($P < 0 / 001$).

Conclusion: Melatonin has a reducing effect on bleeding after vaginal delivery compared to placebo.

Keywords: Melatonin ‘volume blood loss ‘vaginal delivery.



به نام خدا

صورتجلسه دفاع از پایان نامه
فرم شماره (۳)

معاون پژوهشی دانشکده پزشکی:

با سلام،

بدینوسیله به استحضار می‌رساند پایان نامه دانشجویی/ تخصصی با عنوان
.....
متعلق به خانم / آقای
آقای دکتر در تاریخ دفاع گردید و با نمره
معدل مورد قبول هیئت داوران نامبرده در ذیل قرار گرفت.

مهر و امضاء هیئت داوران:

مهر و امضاء استاد/ استادیار
راهنما:

مهر و امضاء استاد/ استادیار
مشاور:

مهر و امضاء استادی داور:

مهر و امضاء
معاون پژوهشی گروه / نماینده ایشان (ناظر)

* یادآوری: جمله دفاعیه هنگامی اعتبار دارد که حداقل نمره معیار یک اعضاء هیئت داوران در
جمله حضور داشته باشند (حضور استادی راهنما و مشاور و معاون پژوهشی گروه/ ناظر در جمله دفاع
الزامی است).
نمره اعلام شده، معدل غزوات در جمله دفاعیه است [استادی راهنما، استادی مشاور، داوران و
معاون پژوهشی گروه / نماینده ایشان (ناظر)] که توسط معاون پژوهشی گروه / نماینده ایشان (ناظر)
جمع‌بندی و به دانشکده اعلام می‌شود.